



République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID-TLEMCCEN

Faculté des sciences de la nature et de

la vie, Des sciences de la terre et de

l'univers Département de biologie

Laboratoire de physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master en

biologie Option : Physiologie cellulaire et

Physiopathologie

Présenté par :

M^{elle} Boumediene Siham

M^{elle} Belahcene Wahiba

Thème :

**Effets des polyphénols sur la régulation
métaboliques au cours du diabète sucré**

Soutenu ,le 28/06/2022 devant le jury composé de :

Présidente : Mme Merzouk Hafida Professeur Université Tlemcen

Examineur : Mme Merzouk Amel MCB Université Tlemcen

Promotrice : Mme Medjdoub Amel Maitre de conférences Université d'oran l

Année universitaire : 2021/2022



Remerciement

Tout d'abord, nous exprimons nos profonds REMERCIEMENTS à ALLAH qui nous a donné la santé, le courage, la volonté, la patience, et nous a facilité le chemin pour achever ce fruit d'années d'études

Nous tenons avant tout à spécifier notre remerciement à notre encadreur Madame

«Medjdoub Amel », au département de biologie faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de l'univers ; Université de Tlemcen Abou Bekr Belkaid ;pour avoir accepté de diriger ce mémoire , d'avoir accepté notre désirs , pour ces conseils hautement précieux qu'il n'a cessé de nous apporter tout au long de ce travail , son soutien , sa patience , ses conseils , ses encouragements durant la réalisation de ce mémoireet surtout pour sa disponibilité .

Un grand merci aux membres du jury, pour l'honneur qu'ils nous font de juger et examiner notre travail.

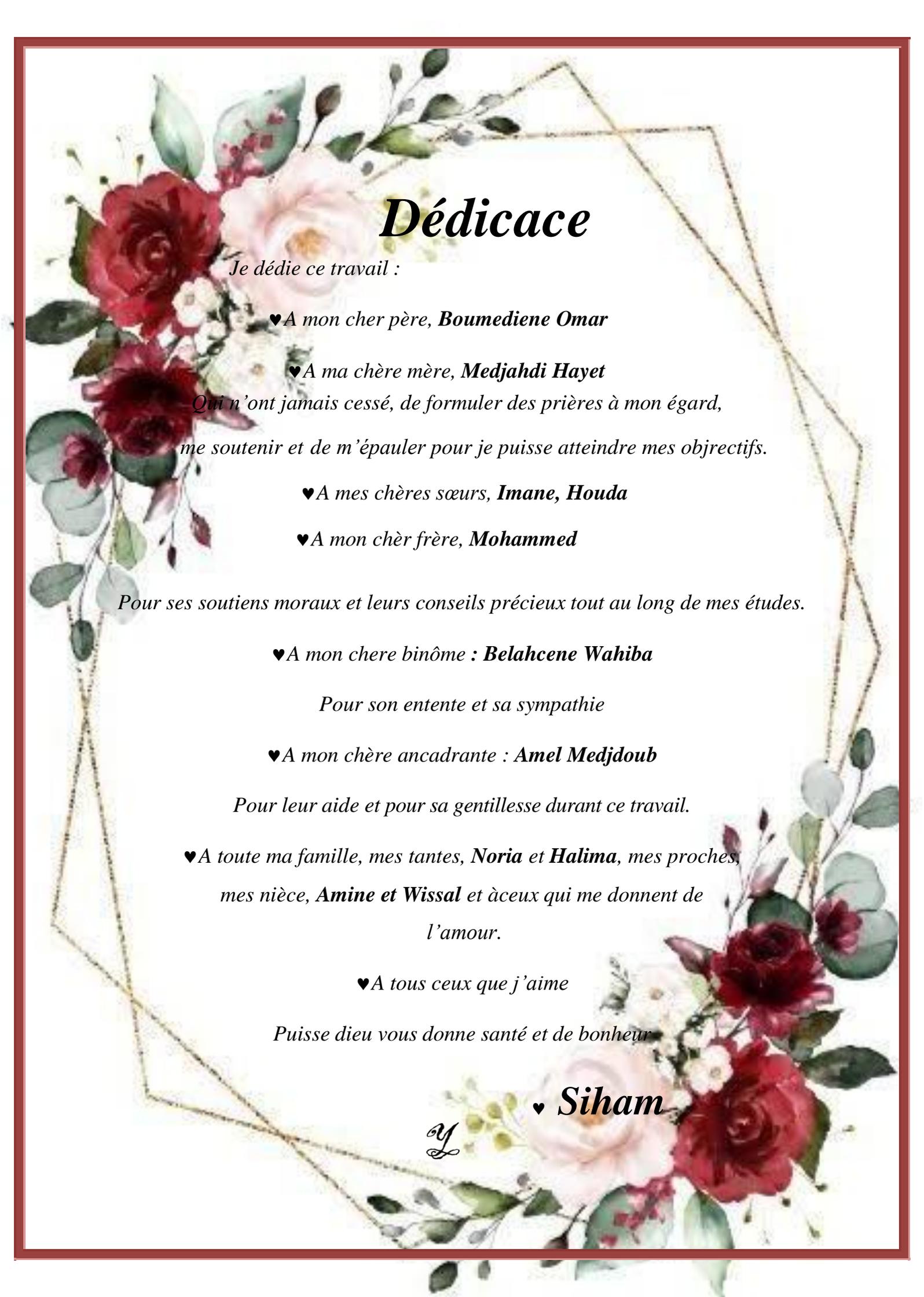
A Mme Merzouk Hafida professeur au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et de

L'univers, université Abou Bekr Belkaid Tlemcen pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire

A Mme Merzouk Amel Maitre de conférence Classe B au département de biologie, faculté des sciences de la nature et de la vie et des sciences de la terre et l'univers, université Abou Bekr Belkaid Tlemcen d'avoir acceptée d'examiner ce travail.

Enfin nous remercions tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.





Dédicace

Je dédie ce travail :

♥ *A mon cher père, **Boumediene Omar***

♥ *A ma chère mère, **Medjahdi Hayet***

*Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard,
me soutenir et de m'épauler pour je puisse atteindre mes objectifs.*

♥ *A mes chères sœurs, **Imane, Houda***

♥ *A mon chère frère, **Mohammed***

Pour ses soutiens moraux et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

♥ *A mon chère binôme : **Belahcene Wahiba***

Pour son entente et sa sympathie

♥ *A mon chère ancadrante : **Amel Medjdoub***

Pour leur aide et pour sa gentillesse durant ce travail.

♥ *A toute ma famille, mes tantes, **Noria et Halima**, mes proches,
mes nièce, **Amine et Wissal** et à ceux qui me donnent de
l'amour.*

♥ *A tous ceux que j'aime*

Puisse dieu vous donne santé et de bonheur

♥ ***Siham***

S

Dédicace

Je dédie ce travail :

♥ *A mon cher père, **Belahcene Mohammed***

♥ *A ma chère mère, **Ramdani Djamila***

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon

égard, de

me soutenir et de m'épauler pour je puisse atteindre mes

objectifs.

♥ *A ma chère sœur, **Meryeme***

♥ *A mes chers frères, **A wahab, Yasser, Iheb***

Pour ses soutiens moraux et leurs conseils précieux tout au long de mes études.

♥ *A mon cher binôme : **Boumediene Siham***

Pour son entente et sa sympathie

♥ *A mon mari : **Barkat Abdelkadir***

Pour son aide et support dans les moments difficiles

♥ *A toute ma famille, mes proches, sans oublier mes deuxième parenté :*

***Barkat Slimae et Bentata Karima** et à ceux qui me donnent de l'amour*

♥ *A tous ceux que j'aime*

Puisse dieu vous donne santé et de bonheur

W

♥ ***Wahiba***

Liste des abréviations.....	...
Liste des figures.....
Liste des tableaux.....
Introduction.....	2

1ère Partie : Les polyphénols

1. Définition	5
2. historique.....	5
3. Classification	6
3.1 Acide phénolique :.....	7
3.2 Flavonoïdes :	7
3.3 Tanins :	8
3.4 Lignines :	8
3.5 Saponines « ou herbe à savon » :	9
3.6 Phytostérols :	9
4. Intérêt :	9
5. Propriétés physico-chimiques des polyphénols	10
6. Biodisponibilité des polyphénols chez l'homme	11
7. Toxicité des polyphénols :	13
8. Aliments riches en polyphénols :	14
9. Polyphénols et effets métabolique	16

2^{ème} Partie : Le diabète de type 02

1. Définition :	21
2. La physiopathologie de DT2 :	22
3. Causes	22
4. Symptômes :.....	23
5. Diagnostic	23
6. Traitement :	23
7. Classification	24
7.1 . Le diabète de type 1 (DT1) :.....	24
7.2 Le diabète de type 2 (DT2) :.....	24
7.3 Le diabète gestationnel (DG)	25
8. .Autres types de diabète :.....	25
Le diabète MODY :.....	25

9. les complications liées au diabète de type 2 :.....	25
Autres complications :	26

3 ème Partie : Diabète et stress oxydant

1. MÉCANISMES DU STRESS OXYDANT DANS LE DIABÈTE :	29
1.1 Stress oxydant et synthèse d'insuline :	30
1.2 Stress oxydant et sécrétion d'insuline :	31
1.3 Stress oxydant et résistance à l'insuline	31

4 ème Partie : Polyphénols et Diabète

1. Etudes épidémiologiques	34
2. Etudes d'intervention :	34
3. Activités des polyphénols sur le métabolisme glucidique	35
4.. Modulation de la composition du microbiote intestinal	38
5. Interaction génotype-polyphénols sur diabète de type 2	38
6. Diabète type II et Polyphénols des aliments	40
Conclusion	43
Synthèse bibliographique	46

Liste des tableaux

Tableau 01: Quelques aliments riches en polyphénols.....13

Tableau 02: Diagnostique du diabète de type 2.....21

Liste des figures

Figure 1 : Structure des polyphénols	05
Figure 2 : Structure du noyau phénol.....	05
Figure 3 : Diagramme de classification des polyphénols	06
Figure 04 : Histoire naturelle du diabète de type2.....	20
Figure 05 : Physiopathologie de la forme commune de diabète de type 2.....	21
Figure 06 : Classification du diabète selon l’OMS.....	23
Figure 07 : affiche des complications chroniques du diabète.....	25
Figure 08 : Étapes conduisant à l’exocytose des granules d’insuline.....	28
Figure 09 : Mécanismes liant le stress oxydant à la résistance à l’insulines.....	29

Liste des abréviations

% : pourcentage

ADN : Acide Désoxyribonucléique

ADP : Adénosine Diphosphate

AGE : Advance Glycation End product

AMPc : Adénosine Monophosphate Cyclique

AMPK : 5'-AMP-activated protein kinase

ATP : Adénosine Triphosphate

Ca²⁺ : Calcium

CBG : Cortisol Binding Globulin

CFRD : Cystic Fibrosis Related-Diabetes

DG : Diabète Gestationnel

DGAL : Glyceraldehyde-3-phosphate

DHAP : Dihydroxyacetone Phosphate

DNID : Diabète Non Insulino Dépendant

DT1 : Diabète de Type 1

DT2 : Diabète de Type 2

EC : Commission Européenne

EGCC : Epigallocatechine-3-O-gallate

ERK1/2 : Extracellular Singal-Regulated Kinase ½

ERO : Espèces Réactives de loxygène

GLUT-4 : glucose transporteur type 4

GSH : Glutathion

H₂O₂ : Peroxyde dhydrogène

IL : Interleukine

INS-2 : Insulin Receptor Substrate 2

IP : Intrapéritonéale

JNK : c-Jun N-terminal Kinase

KATP : Canaux Potassique ATP-dépendant

LDL : low density lipoprotein

LPH : lipoprotéine hormone

MCP1 : Monocyte Chemottractant Protéin1

NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate

NF- κ B :Nuclear Factor –Kappa B

NOX :NADPH oxydase

O₂ :Oxygène

OH : groupe hydroxyle

OMS :Organisation Mondiale de la Santé

PAF : *PlateletActivating Factor*

PI3K :phosphoinositide 3-kinase

PKC :Protéine Vasculaire Cérébral

ROS :Reactive Oxygen Species

SGLT-1 :Sodium/Glucose cotransporteur

SIRT-1 :Sirtuine 1

UV : ultraviolet

VAC :Accident Vasculaire Cérébral

Résumé

Le Diabète est une maladie métabolique qui se caractérise par une hyperglycémie chronique causée par une carence en insuline, une diminution de la sensibilité des tissus à l'insuline, ou les deux. La nutrition équilibrée est l'un des moyens les plus importants de prévenir de cette pathologie. Les propriétés de cette alimentation sont liées à leurs richesses en polyphénols. L'objectif de notre travail de Master 2 est de regrouper les résultats de nouvelles études cas-témoins ou bien expérimentales qui ont montré que les polyphénols qui se trouvent dans (les fraises, le chocolat, le curcuma...ect) ont des effets bénéfiques sur le diabète sucré. En effet , une étude montre que la consommation de thé vert riche en catéchine ,permettrait d'augmenter l'insulinémie et améliorer la baisse du taux d'hémoglobine glyquée. (Nagao *et al* ;2009).

Ce travail a mis en évidence l'importance de la supplémentation en polyphénols pour prévenir des risques du diabète sucré, car ils diminuent les complications liées à cette pathologie.

Mot clés : Diabète , polyphénols, complications, antioxydants,insulinorésistance.

Abstract :

Diabetes is a metabolic disease characterized by chronic hyperglycemia caused by insulin deficiency, decreased tissue sensitivity to insulin, or both. The properties of this food are linked to their richness in polyphenols. The objective of our Master 2 work is to bring together the results of new case-control or experimental studies which have shown that the polyphenols found in (strawberries, chocolate and turmeric ...ect) have beneficial effects on diabetes mellitus by reducing its risk and its complications. Indeed, a study shows that the consumption of green tea rich in catechins would increase insulinemia and improve the drop in glycated hemoglobin levels. (Nagao et al; 2009).

This work has highlighted the importance of polyphenol supplementation to prevent the risk of diabetes mellitus, because they reduce the complications associated with this pathology.

Keywords : Diabetes, polyphenols, complications, antioxidants, insulin resistance.

المخلص:

مرض السكري هو مرض استقلابي يتميز بفرط سكر الدم المزمن الناجم عن نقص الأنسولين أو انخفاض حساسية الأنسجة للأنسولين أو كليهما. تعتبر التغذية المتوازنة من أهم وسائل الوقاية من هذه الأمراض وكذلك الحد من مضاعفاتها وتأخيرها. ترتبط الخصائص العلاجية لهذا الغذاء بغناه بالبوليفينول. الهدف من عملنا الرئيسي هو تجميع نتائج دراسات الحالة الجديدة أو الدراسات التجريبية التي أظهرت أن مادة البوليفينول الموجودة في (الفراولة والشوكولاتة وبعض التوابل مثل القرفة والكرام ... إلخ) لها آثار مفيدة على مرض السكري من خلال تقليل مخاطره ومضاعفاته. في الواقع ، أظهرت دراسة أن استهلاك الشاي الأخضر الغني بمضادات الأكسدة من شأنه أن يزيد الأنسولين في الدم ويحسن الانخفاض في مستويات الهيموجلوبين السكري. (ناجاو وآخرون ، 2009). عاصي ، إن ؛ (2006)Nettleton et al استهلاك تفاحة واحدة على الأقل يوميًا من ناحية سيقلل من الإصابة بداء السكري (مرتبطة بهذه الحالة المرضية).

الكلمات الدالة : السكري ، البوليفينول ، المضاعفات ، مضادات الأكسدة ، مقاومة الأنسولين.

Introduction

Introduction

Le diabète de type 2 se traduit par une élévation anormale du taux de sucre dans le sang, aussi appelée hyperglycémie (la glycémie est égale ou supérieure à 1.26 g/l (7mmol/l) à jeune). Cette anomalie est due à une insuffisance ou une mauvaise utilisation de l'insuline (hormone secrétée par le pancréas) (**Rodier ,2001**).

La proportion de diabétiques au sein de la population mondiale est en constante d'augmentation. La progression de cette maladie est plus prononcée dans les pays en voie de développement avec ses complications cardiovasculaires, rénales, ophtalmologiques qui la placent parmi les pathologies chroniques qui menaceront de plus en plus l'humanité dans les années à venir (**David et al ., 2011**).

On estime actuellement qu'il touche 371 millions de personnes dans le monde, 34 millions de personnes en Afrique du Nord et Moyen-Orient et 15 millions en Afrique. Selon la fédération internationale du diabète (IDF), le taux de mortalité due au diabète va augmenter de 50% durant la prochaine décennie si aucune mesure urgente n'est prise (**OMS, 2017**).

La prévalence des diabétiques en Algérie est estimée à 14,4% en 2017, soit un totale de plus de 4,5 millions de diabétiques (**OMS, 2017**).

Sa prévalence est sous-estimée car cette anomalie glycémique peut évoluer de façon insidieuse et silencieuse pendant de nombreuses années. En effet, elle augmente parallèlement avec le vieillissement, l'urbanisation, la sédentarisation, l'alimentation déséquilibrée et le développement de l'obésité (**Bouhanick et al., 2013**).

Grâce à la science on peut limiter plusieurs pathologies en utilisant des médicaments mais ces derniers ont plusieurs effets secondaires sur notre organisme pour cela , les nouvelles études se focalisent sur la prévention des maladies métaboliques et la diminution de leurs impact a l'échelle cellulaire , en utilisant des molécules naturelles comme supplément alimentaire pour réduire et prévenir de ces pathologies .D'après plusieurs études menées *in vitro* et *in vivo*, les chercheurs ont identifié des molécules capables de diminuer les risques de ces pathologies sans avoir des effets secondaires, ils ont révélé que les polyphénols semblent être parmi les meilleures molécules bioactives pour la lutte contre ce syndrome métabolique (**Amiot M-J et al .,2009**).

Les polyphénols sont apportés par une alimentation d'origine végétale et présentent une grande diversité structurale. L'effet protecteur des polyphénols a été attribué à leurs propriétés antioxydants, susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires induisant diverses pathologies (cancers, diabète de type II, maladies cardiovasculaires et

Introduction

neurodégénératives) (Amiot M-J *et al*.,2009) .Si leur pouvoir antioxydant peut s'exercer au niveau du tube digestif, où ils sont largement Majoritaires lors de la digestion, leurs effets antioxydants directs au niveau plasmatique sont peu probables *in vivo* en raison de leur faible absorption intestinale et de leur métabolisation intense par l'organisme conduisant à leur élimination plus facile(Amiot M-J *et al*.,2009) .

En revanche, des nombreux travaux suggèrent que les polyphénols ont la capacité de réguler une diversité des processus cellulaires et moléculaires par interaction avec des cibles protéiques, leur conférant des propriétés anti-athérogéniques, anti-inflammatoires, antithrombotiques, anti-carcinogéniques et neuroprotectrices(Amiot M-J *et al*.,2009) .Les polyphénols sont aussi capables de diminuer d'autres facteurs de risque des maladies cardiovasculaires impliqués dans le syndrome métabolique (hyperglycémie, taux de lipides élevé, insulino-résistance, obésité abdominale et hypertension artérielle) (Amiot M-J *et al*.,2009) .Malgré tous ces effets potentiellement bénéfiques, il est impossible de conclure sur des recommandations de consommation en polyphénols. Si une consommation d'aliments de diverses origines végétales ne peut être qu'encouragée, il est déconseillé de prendre des suppléments nutritionnels riches en polyphénols pour leurs possibles effets délétères à haute dose (Amiot M-J *et al*.,2009) .

À travers notre travail de master, on a essayé de réaliser une recherche bibliographique approfondie dont l'objectif est d'éclaircir l'effet des polyphénols sur le diabète de type 2 et ainsi de mettre le point sur le métabolisme et la biodisponibilité des molécules qui appartiennent à cette famille pour être capable de préciser les conditions nécessaires pour leur prise en charge

Chapitre 01

Partie 01 : Les polyphénols :

1. Définition :

Les Polyphénols, appelés aussi composés phénoliques, sont des molécules du Règne végétal et qui appartiennent à leur métabolisme secondaire (Mompon *et al.*, 1996; He *et al.*, 2008). Bien trouvé dans les plantes, a partir des racines jusqu'aux fruits. Leurs Fonctions ne sont pas uniquement indispensables à la vie du végétal, par contre ces substances Jouent un rôle important dans les relations de la plante avec son environnement (Richter, 1993), affecté ainsi à la survie de l'organisme dans son écosystème. L'expression « phénol » rejoint approximativement 10000 composés naturels identifiés (Martin, 2002; Druzynek *et al.*, 2007). L'élément structural essentiel qui les caractérise est la présence d'au moins un Noyau phénolique à 6 carbones (Figure 01), qui est directement lié au moins un groupe hydroxyle (OH) libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester ou hétéroside (Bruneton, 1999; Balasundram, 2006).

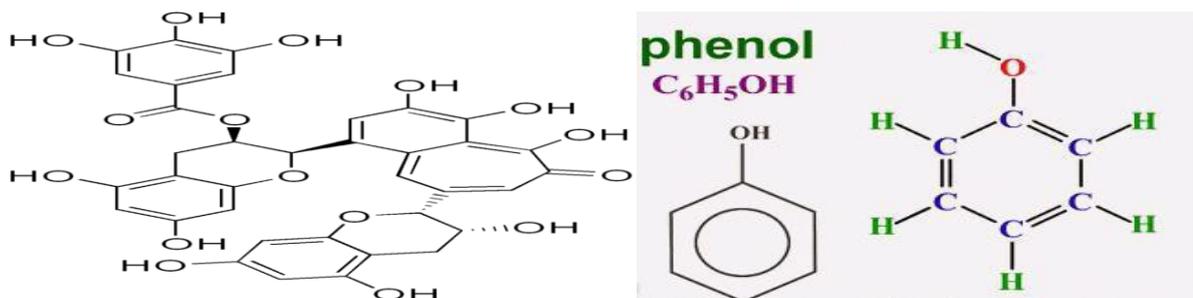


Figure 1 : Structure des polyphénols (Quideau A, **Figure 2** : Structure du noyau phénol(Q *et al.* ,2011 ; Ruarri J ,2021) *et al.* ,2011 ; Ruarri J ,2021)

2 – Historique :

Les polyphénols végétaux ont en premier lieu été étudiés pour leurs impacts protecteurs contre les pathogènes, bactéries ou virus qui infectent la plante. Généralement présents en grande quantité dans les plantes consommées par les herbivores, ils limitent leur digestibilité. Ils ont en conséquence été pendant plus longtemps considérés en tant que un facteur antinutritionnel. C'est une vue tout à fait opposé qu'on leur porte aujourd'hui, après la découverte de leurs propriétés anti-oxydantes et de leurs effets supposés sur la santé. Les recherches sur les effets bénéfiques des polyphénols sur la santé ont cependant commencées bien plus tardivement que pour les autres antioxydants. Ceci est abondamment expliqué par la très forte diversité de leurs structures chimiques. Plusieurs centaines de molécules ont été déterminées dans les aliments en plusieurs classes : les plus importantes sont les anthocyanes

responsables de la couleur des : fruits rouges (cerise ; cassis ; fraise, etc. ...) les tanins efficace pour l'astringence de divers fruits

(pellicule et pépins du raisin, chair du kaki, etc. ...), les flavanones compétent de l'amertume du pamplemousse et autant abondantes dans l'orange. Pour les légumes, on a l'oignon riche en flavonols (SARNI *et al.*, 2007)

3. Classification des polyphénols:

Selon la diversité structurale, les composés phénoliques sont classés par la complexité du squelette de base (un simple composé en C6 à des formes hautement polymérisés) ; et par les degrés d'hydroxylation et d'oxydation, aussi par des liaisons de ces molécules de bases avec d'autres molécules (glucides ; lipides ou protéines) (Macheix *et al.* , 2005) .

On a des formes simple présentant des structures chimiques comme l'acide phénolique en C6-C1 ou C6-C3, flavonoïdes en C15 et des molécules condensées tels que les tanins en (C15) n. Ce sont des grandes 3 classes distinguées et un intérêt spécifiques grâce à leurs propriétés fort intéressantes dans les domaines agroalimentaire, cosmétiques et pharmaceutiques (Rejeb ,2008) (Figure 3)

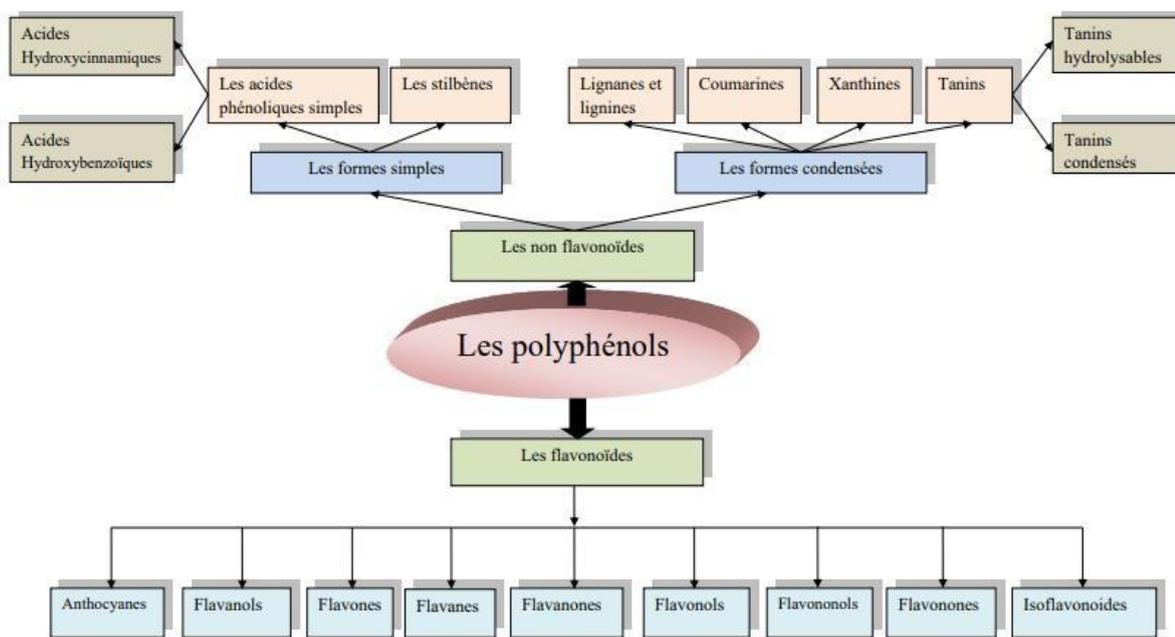


Figure 3. Diagramme de classification des polyphénols (Macheix J *et al.*, 2005 ; Stalikas D,2007 ; Kumar H *et al.*, 2015).

3.1. Acide phénolique :

3.1.1. Définition :

Les acides phénoliques sont la classe principal des composés phénoliques ils sont bien trouvé

surtout dans les aliments végétale. Sont des composés non-flavonoïdes (ne possèdent pas de squelette flavone) et ils ont une origine commune d'acide aminé aromatique "phénylalanine". Ce dernier est produit à partir du produit final de la voie des shikimates : le chorismate **(Rejeb, 2008)**.

3.1.2. Classification d'acide phénolique :

Deux sous-groupes peuvent être trouvés :

- Les acides hydroxybenzoïques, dont les plus abondants sont l'acide salicylique et l'acide gallique.
- Les acides hydroxycinnamiques, dont les plus répandus sont l'acide caféique et l'acide férulique.

3.2. Flavonoïdes :

3.2.1. Définition :

Ce terme « flavonoïde » est lié à leur couleur jaune (= flavus en latin) qu'ils engendrent. De plus, leurs fonctions essentiels chez les végétaux est à leur coloration ; la chlorophylle, des caroténoïdes et des bêtaïnes **(Mellouk ,2013)**.

Sont existant dans différentes parties des végétaux supérieurs selon le type de l'espèce : racines, tiges, feuilles, fleurs, pollen, graines, fruits, bois...etc. De meme, ils varient quantitativement et qualitativement selon le stade de développement du végétal. **(Mellouk, 2013)**.

Les flavonoïdes possèdent ont un même squelette de base à quinze atomes de carbones, bien constitué de deux unités aromatiques ; deux cycles en C6, reliés par un hétérocycle en C3. **(Mellouk, 2013)**.

3.2.2. Classification des flavonoïdes :

Structuralement, les flavonoïdes se dévisent en plusieurs classes des molécules par rapport au degré d'oxydation et au nature des substituants portés sur le cycle C **(Mellouk K ,2013)**, 14 groups différents ont été déterminés dont six groupes sont particulièrement les plus répandus et les mieux caractérisés : flavones, isoflavones, flavanones, flavanols, flavonols, anthocyanidines . **(Mellouk K ,2013)** .

3.3. Tanins :

3.3.1. Définition :

Les tanins sont la classe la plus importante des polyphénols localisés dans les vacuoles **(Aguilera-Carbo et al ; 2008)**. Historiquement, le terme « tanin » désigne des composés

polyphénoliques définés par leurs propriétés de combinaison aux protéines. (Paris , 1981).

3.3.2. Classification des tanins :

Grace à leur structure et par leur origine biogénétique on trouve deux groupes différents :

3.3.2.1. Tanins hydrolysables :

Ont un noyau polyol (le plus grand des cas le D-glucopyranose) , leurs fonctions hydroxyles sont estérifiées par des unités d'acide gallique (galloyles). (MALIK , 2009).

3.3.2.2. Tanins condensés ou tannins catéchiques ou proanthocyanidols :

Appelés aussi « proanthocyanidines » ou « procyanidines »,Ce sont des polyphénols qui ont une masse molaire moléculaire élevée . (KONE. D , 2009).

3.4. Lignines :

3.4.1. Définition :

Ce sont des molécules de nature polymères polyphénoliques, leurs structure complexe est responsable de la rigidité de la paroi cellulaire et la croissance en largeur de la plante et la protection contre les microbes végétaux. (Gil J-M , 2021)

3.4.2. Classification de lignine :

Les lignines ou les polymères de monolignols. Il y a au moins trois types de monomères différents.

- L'alcool coumarylique, ou l'unité H (hydroxyphényle), sans groupe méthoxy .
- L'alcool coniférylique, ou l'unité G (guaïacyle), avec un groupe méthoxy .
- L'alcool sinapylique, ou l'unité S (syringyle), avec deux groupes méthoxy (Gil J-M ,2021).

3.5. Saponines « ou herbe à savon » :

3.5.1. Définition :

Ce sont les groupes hétérogènes des glycosides moussantes qui ont les mêmes effets que le savon, encore utilisés comme un shampoing (Hamon M , 2019). Cette appartenance issue d'un part de leur composition d'un constitué capable se lier avec le sucre dit aglycone non polaire ce qui le rend moussante, d'autre part il est en contact avec l'eau (Barnes L ,2013).

3.5.2. Classification des saponines :

On distingue 3 types différents de saponines :

- Saponine stéroïde.
- Saponine alcaloïde stéroïde.
- Saponine triterpène. (Padioleau A ,2021) .

3.6. Phytostérols :

3.6.1. Définition :

Ce sont des stérols végétaux qui composent les membranes, leur constitution est très proche du cholestérol animal mais n'ont pas des effets mauvais comme ce dernier. Ils sont présent dans les huiles végétales (l'huile de soja ...) (Zubiria L ,2021).

3.6.2. Classification des phytostérols :

On peut tomber sur plusieurs types de phytostérols comme le sitostérol le type le plus abondant, campestérol, sitostérol (Camus G ,2021).

4. Intérêt :

- Antiseptique empêche la croissance ou causer la mort des micro-organismes et /ou inactive les virus au niveau des tissus vivants. (Colin S *et al* ., 2011).
- Anti-inflammatoire capable d'adapter le fonctionnement du système immunitaire. (Colin S *et al* ., 2011).
- Ils ont une role Antiallergique (inhibition du développement de la sensibilisation par voie orale). (Colin S *et al* .,2011).
- les flavonoïdes ont déjà été appliqués pour le traitement des cataractes d'origine diabétique. (Morgan B ,2017).
- Effets antioxydants inhibe la peroxydation des lipides. (Colin S *et al* ., 2011).
- Tanins ont Action antiseptique, antimicrobien sur différents bactéries, virus et champignons. (HARRAR. A., 2012).
- Acte anti-inflammatoire. (Colin S *et al* ., 2011).
- En chimiothérapie on trouve Les lignines sont des anticancéreux très utilisé. (Deluzarche C, 2021).
- Se sont des antibactérien puissant une activité diurétique, aussi utilisées comme un traitement des voies respiratoire et contre l'allergie comme le psoriasis, l'eczéma et contre l'acné. (Padioleau A .,2021).
- Plusieurs études ont décentré l'effet des phytostérols sur la baisse du taux des lipides dans le sang et compris le cholestérol. (La baisse du mauvais cholestérol LDL).
- Phytostérol sont très appliquées on médecines et en pharmacie comme complément alimentaire cosmétique, ainsi une consommation journalière de 1,5 jusqu'à 2,4 est optimal pour notre santé .(Serfaty-Lacrosnière C *et al* ., 2001).

5. Propriétés physico-chimiques des polyphénols :

✓ La solubilité : À moins d'être entièrement estérifiés ou glycosylés, les phénols végétaux sont généralement solubles dans les solvants organiques polaires. La majorité des glycosides phénoliques sont solubles dans l'eau. (Belščak-Cvitanović *et al.*.,2018).

✓ L'absorption de la lumière ultraviolette : Tous les composés phénoliques présentent une forte absorption dans la région UV (ultraviolet) du spectre, et ces composés phénoliques colorés présentent également une forte absorption dans la région visible. Chaque classe de composés phénoliques a des propriétés d'absorption différentes. En effet, les phénols et les acides phénoliques présentent des maxima spectraux dans la 250 à 290nm. (Belščak-Cvitanović *et al.*.,2018).

✓ Propriétés de protection des plantes : Les composés phénoliques végétaux jouent également un rôle clé en tant qu'agents de signalisation, tant au-dessus et au-dessous du sol, entre les plantes et d'autres organismes, et en tant que filtres àUV. Plusieurs études ont montré que le métabolisme phénolique n'est pas seulement un mécanisme de protection contre les stress biotiques et abiotiques, mais fait également partie d'un programmes moléculaires qui favorise à la croissance et le développement normaux des plantes. (Belščak-Cvitanović *et al.*.,2018).

✓ Pigments des végétaux et substances odorantes : Les polyphénols agissent comme des pigments, notamment jaunes, rouges, bleus et violets, ainsi que plusieurs composés impliqués dans la saveur des aliments. quelques polyphénols volatils, en tant que la vanilline et l'eugénol (provoquant l'odeur caractéristique des clous de girofle), sont des odorants abondamment puissants, mais les fondamentales saveurs associées aux polyphénols sont l'amertume et l'astringence. (Belščak-Cvitanović *et al.*., 2018).

Avec les propriétés physicochimiques citées ci-dessus, deux propriétés physicochimiques principales des polyphénols qui caractérisent leurs activités biologiques :

- Activité réductrice : détermine leurs propriétés antioxydants et leur sensibilité à l'oxydation.
- Propriétés de liaison : en raison de leur activité de chélation des métaux et de leur affinité pour les protéines ; y compris les enzymes, les protéines transporteurs et les récepteurs (Belščak-Cvitanović *et al.*., 2018).

6. Biodisponibilité des polyphénols chez l'homme :

6.1. Absorption intestinale et métabolisme :

La plupart des polyphénols présents dans les plantes sont attachés à des groupes chimiques, principalement des groupes glycosidiques, ce qui les rend difficiles à absorber.

Ainsi, pour être absorbés, la grande majorité des polyphénols sont soit hydrolysés par les enzymes intestinales (Formation de l'aglycone), soit métabolisés par la microflore Intestinale. **(Cardona Fet al ., 2013)**

la première étape du métabolisme des polyphénols est décrite dans la cavité buccale. En effet, après ingestion, les polyphénols peuvent y être partiellement modifiés par la Salive et la microflore buccale **(Walle et al., 2005)**. Cependant, cette étape est secondaire dans de métabolisme des polyphénols.

L'intestin grêle est principalement impliqué dans le métabolisme des polyphénols. A ce Niveau, les polyphénols et en particulier les flavonoïdes encore liés, peuvent traverser la bordure en brosse des cellules épithéliales de l'intestin grêle **(Day et al., 2000; Del Rio et al., 2013)**. La LPH, a une large spécificité de substrat pour les flavonoïdes, Glucosides, Permettant la libération de la forme aglycone par clivage du groupe glycosidique. Ceci induit a une augmentation de sa lipophilie ce qui facilite son entrée dans l'entérocytes Par diffusion. **(Day et al., 2000)**.

Il existe également une voie alternative conduisant à l'hydrolyse du groupe Glycosides. Il s'agit de la glucosidase cytoplasmique (CBG), qui est cellules intestinales par conséquent pour que l'hydrolyse du CBG se produise, les polyphénols transport du glycosyle dans le cellules intestinales , notamment en raison de glucose dépendant du sodium (SGLT-1). Une fois à l'intérieur de la cellule, les actions du CBG produira des aglycones . **(Del Rio et al., 2013)**.

6.2 Métabolisme des polyphénols :

La biosynthèse des composés phénoliques passe par différentes étapes, Birch *et al* (1953), apporté démontrant d'abord la possibilité que des unités d'acide acétique forment des noyaux aromatiques à partir d'unités acétates (Birch AJ et Donovan FW ; 1953), et deux ans plus tard, elles démontrent la formation des composés aromatiques à partir d'intermédiaire d'acide shikimique à partir d'hydrate de carbone. **(Guignard J , 2000)**.

Au fil des ans la biosynthèse des phénols végétaux naturels à été décrite par deux voies principales : la voie shikimate et la voie acétate ou une combinaison de celles-ci. **(Bruneton J , 2008)**.

6.2.1 Voie du shikimate :

Dans cette voie, les glucides sont dégradés par la voie des pentoses phosphate et la glycolyse pour produire

l'érythème 4-phosphate et le phosphoénolpyruvate, ce dernier produisant des composés

phénoliques C6-C1

des tannins hydrolysables et de la chalcone, respectivement qui est la molécule de base de tous des flavonoïdes et des tannins condensés (Dewik P.M , 1995).

Par ailleurs, il est intéressant de préciser que la phénylalanine et la tyrosine proviennent de cette voie métabolique. En effet, ces deux acides aminés sont des intermédiaires métaboliques entre l'acide shikimique et l'acide cinnamique. (Dewik P.M ,1995).

6.2.2 Voie acétate-malonate :

La glycolyse et la β -oxydation conduisent à la formation de l'acétyl-CoA, qui produit le malonate. C'est par t cette voie que se produit la cyclisation des chaînes polycétoniques, obtenues par condensation répétée d'unités « Acétate » par carboxylation de l'acétyl-CoA. la réaction est catalysée par acétyl-CoA carboxylase (Khenafou. KH , 2017).

7. Elimination :

L'élimination des polyphénols et leurs métabolites peuvent passer par l'urine ou par voie biliaire. L'implication de l'une ou l'autre voie dépend de la nature du polyphénol.

Aussi, Le cycle entéro-hépatique permet de prolonger la présence des polyphénols dans l'organisme.

8. Toxicité des polyphénols :

La plupart des recherches sur les polyphénols visent à préciser leurs effets protecteurs polyphénols contre les maladies ou les médicaments toxiques, plutôt, peu de chercheurs ont examiné leur éventuelle toxicité. Après administration orale d'extrait de proanthocyanidine de pépins de raisin à une dose de 0,5 ou 2 g/kg de poids corporel à des rats ou des souris (Ray S *et al* .,2001) ou de punicalagine (un ellagitannin dans le jus de grenade) à une dose de 60 g/kg de régime pour les rats (Cerde B *et al* .,2003). Néanmoins, une maladie rénale chronique a été observée chez les rats lorsque de fortes doses de quercétine (2% ou 4 %) ont été ajoutées à l'alimentation des rats (Dunnick J K *et al* .,1992). Aucun effet sur la survie n'a été observé dans cette étude, alors que l'ajout de quercétine (0,1 %) à l'alimentation des souris réduisait significativement leur espérance de vie. (Jones E *et al* ., 1998).

D'autres polyphénols peuvent avoir des effets cancérigènes ou génotoxiques à fortes doses ou concentrations (Hirose M *et al* ., 1998 ; Catterall F *et al* ., 2000). Par exemple, L'acide caféique à 2 % dans l'alimentation entrainer des tumeurs du pré-estomac et des reins chez les rats et les souris. L'extrapolation linéaire de ces données suggère un risque clair à des niveaux alimentaires normaux. (Hagiwara A *et al* .,1991) . En outre, les oestrogènes catéchiques sont supposés médier les tumeurs rénales induite par l'œstradiol. La quercétine inhibe la O-

méthylation des oestrogènes catéchines et augmente les concentrations rénales de 2- et 4-hydroxyestrodol de 60 à 80 %. Cela peut conduire à un cycle redox amélioré qui capture la tumorigenèse induite par les oestrogènes et l'œstradiol. (Zhu BT *et al.*, 1996 ; Zhu BT *et al.*, 1994).

Les effets génotoxiques observés *in vitro* soient peuvent être dus aux fortes concentrations utilisées, auxquelles les polyphénols peuvent agir comme prooxydants (Sakihama Y *et al.*, 2002). La formation d'adduits glutathionyl quercétine a été démontrée dans les cellules de mélanome B16F-10 riches en tyrosinase et dans la lignée cellulaire humaine riche en myéloperoxydase HL-60, qui est un modèle cellulaire, le métabolisme pro-oxydatif de la quercétine fournit des preuves importantes dans des modèles cellulaires *in vitro* (H van der Woude, communication personnelle avec la 1ère Conférence internationale sur les polyphénols et la santé, (Awad HM *et al.*, 2002). Cela suggère également que les tissus riches en oxydase peuvent être particulièrement vulnérables à la toxicité prooxydante de la quercétine. Enfin, il a été démontré que les catéchines du thé vert (1 % ou 0,1 % de l'alimentation) favorisent la progression tumorale dans le côlon des rats mâles F344. développement, bien que la quercétine à fort doses puisse réduire la prolifération des cellules cancéreuses, elle s'est avérée stimuler la prolifération cellulaire à faibles doses (1 à 5 µmol/L) (Hirose M *et al.*, 2001 ; van der Woude H *et al.*, 2003).

Des tests toxicologiques peuvent être nécessaires pour garantir une consommation sûre.. A cet égard, un rapport récent sur l'évaluation de la sécurité des plantes et des préparations à base de plantes botaniques à utilisées dans les aliments et les compléments alimentaires est susceptible d'être applicable dans le domaine des polyphénols (Schilter B *et al.*, 2003). Le type d'évaluation de la sécurité dépendra de la nature du produit contenant des polyphénols (aliment, un extrait alimentaire ou composé pur) et de l'utilisation proposée qui pourrait entraîner une augmentation significative de l'exposition.

9. Aliments riches en polyphénols :

Une alimentation saine et biologique est toujours le meilleur pour assurer une vie dépourvue des maladies et ceci grâce à des petite molécules dits composés photochimiques qui donne la couleur à nos alimentations et qui sont présent surtout dans les fruits, les légumes et céréales, le tableau suivant indique quelque exemple des aliments riche en polyphénols (Tableau 1).

Tableau 1: Quelques aliments riches en polyphénols.

Aliments	Type de polyphénol	Référence
L'ail	Quercétine	L'équipe Passeport Santé consulté le 05 juin 2021
Menthe	Acide caféique	Mpofu, A <i>et al</i> ;2006
Anis	Acide phénolique	Bekara A <i>et al</i> ;2016
Cacao	Flavanol	Hooper L <i>et al</i> ;2008
Origan mexicain	Acide phénolique et flavonoïde	Lotito S-B <i>et al</i> ;2006
Chocolat noir	Flavanol	Anders-Lacueva C <i>et al</i> ;2008
Grain de lin	Lignine	Lamblin F <i>et al</i> ;2008
Curcuma	Curcuminoïde	Kowluru R-A <i>et al</i> ;2007
Thym	Flavone	Cushnie T-T <i>et al</i> ;2005
Noisettes	Acide phénolique et flavonoïde	Lotito S-B <i>et al</i> ;2006
Gingembre	Curcuminoïde	Sillaro E <i>et al</i> ;consulté le 09 juillet 2021
Câpres	Quercétine	Apyforme consulté le 05 juin 2021
Fraise	Lignine	Collectif La Nutrition consulté le 05 juin 2021
Pomme	Flavanol	Cushie T-T <i>et al</i> ;2005
Thé vert	Flavanol	Hooper L <i>et al</i> ;2008
Café	Acide phénolique	Sillaro E <i>et al</i> ;consulté le 09 juillet 2021
Litchi	Quercitane	Jiangrong L <i>et al</i> ;2007
Artichaut	Acide phénolique	Sillaro E <i>et al</i> ;consulté le 09 juillet 2021
Papaye	Lignine	Sillaro E <i>et al</i> ;consulté le 09 juillet 2021
Soja	Catéchine	Hooper L <i>et al</i> ;2008
Grain de blé	Acide phénolique	Sillaro E <i>et al</i> ;consulté le 09 juillet 2021

10. Polyphénols et effets métabolique :

10.1. Activité antioxydant :

Les polyphénols agissent comme antioxydants en raison de leur capacité à éliminer les radicaux libres qui attaquent les membranes cellulaires et l'ADN. Cette propriété protège contre les maladies graves comme le cancer, limite les processus neurodégénératifs en stoppant le cycle cellulaire ou déclenche la mort des cellules cancéreuses en favorisant le phénomène d'apoptose dans les voies de signalisation de la mort cellulaire. Source de resvératrol. (Jiangrong *et al*., 2007). Par exemple : l'acide phénolique. Les réactions biochimiques et chimiques impliquent les polyphénols lors du stockage et de la transformation des aliments. Le processus biochimique le plus fondamental est l'oxydation enzymatique, qui commence immédiatement après la perturbation de l'intégrité cellulaire, mais d'autres types d'enzymes, comme les glycosidases, décarboxylases, et les estérases, peuvent également agir comme catalyseurs des dégradations et des transformations des composés polyphénoliques. (Vensson J., 2021).

Les réactions chimiques qui se produisent progressivement lorsque l'activité enzymatique diminue sont courantes. De plus, les polyphénols sont des chélateurs de métaux, c'est à dire qu'ils protègent contre les effets nocifs des métaux comme le plomb et le mercure... (Vensson J., 2021)

10.2. Activité antibactérien :

Les plantes sont attaquées à plusieurs reprises par des micro-organismes, pour lesquels elles doivent synthétiser des composés pour les protéger de ces dangers. Les composés phénoliques assurent leur action dans les plantes et même dans nos organismes en supprimant l'inflammation chronique. Un exemple la quercitrine. (ACHAT S, 2003).

10.3. Activité antiallergique :

Cet effet est attribué à l'effet des flavonoïdes sur la production de l'histamine. En fait, les flavonoïdes inhibent les enzymes, comme les ATPases dépendantes du Ca^{2+} de l'AMP cyclique phosphodiesterases, qui sont responsables de la libération de l'histamine par les mastocytes et les basophiles. En effet, l'ATPase Ca^{2+} -dépendante dégrade l'ATP pour générer de l'énergie pour faciliter l'absorption du calcium par la membrane cellulaire, facilitant ainsi la libération d'histamine stockée dans les vésicules. En inactivant cette enzyme, la quercétine a montré un potentiel d'action plus important que le cromoglycate de sodium, qui est utilisé comme médicament en empêchant la libération d'histamine. Et d'autres

substances endogènes qui causent l'asthme. (**Kabous A et al., 2001**).

10.4. Activité anti-inflammatoire :

Sous l'action de la cyclooxygénase et la lipoxygénase, l'acide arachidonique est métabolisé respectivement en prostaglandines et leucotriènes qui provoquent l'inflammatoires. Une étude de Landolfi et son groupe en 1992 a prouvé que certains polyphénols sont capables de changer le métabolisme de l'acide arachidonique dans les plaquettes (**Dressing H et al.,1992**). Les effets de la quercétine et de la myricétine étaient dose-dépendants. A de fortes concentrations, ils inhibent la lipogénase et la cyclooxygénase. Toutefois, à de faibles concentrations, seule la lipoxygénase était affectée. D'autres part, d'autres flavonoïdes comme l'apigénine et lachrysine agissent surtout sur l'activité cyclooxygénase. (**Landolfi R et al.,1984**).

La phagocytose qui associée à l'infection virale ou bactérienne est suivie de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les neutrophiles, ce qui favorise l'inflammation (**Landolfi R et al.,1984**).

En générale, les espèces des radicaux libres, quelles que soit leur source, causent des dommages aux tissus et favorisent le processus de vieillissement, même la cause de certaines maladies comme le cancer et l'athérosclérose. Fait intéressant de nombreux flavonoïdes sont capables de contrecarrer la production de substances oxygénées par les neutrophiles. (**Ward J.,1994**).

10.5. Activité anti-ulcère :

Dans des expériences sur des rats, il a été démontré que la naringénine et la quercétine jouent un rôle considérable dans la diminution de l'ulcère et la protection des cellules de l'estomac. Il a été suggéré que la quercétine exerce son activité *par* un mécanisme complexe impliquant la production de mucus, le piégeage des radicaux libres et l'inhibition de la production urinaire. (**Kabous A et al.,2001**).

D'autres études ont établi une relation étroite entre les propriétés anti-ulcéreuses de la quercétine, de la naringénine, de la rutine et du kaempférol, et la production du PAF (*PlateletActivating Factor*) un agent ulcérogène potentiel (**Limassat B et al.,1993**). En fait, les flavonoïdes inhibent le PAF.

10.6. Activité anti-cancer :

Les catéchines sont présente dans tous les types de thé, en particulier dans le thé vert, et ont montré une activité anti-tumorale (**Izzo A-A et al,1996**).cette activité est attribuée à cette

capacité. Les flavonoïdes peuvent inactiver le rôle de la glycoprotéine P impliquée dans la résistance phénotypique des cellules cancéreuses. (**Bracke M et al .,1991**).

d'autres mécanismes peuvent également inhiber la croissance cellulaire, à savoir : la stabilisation du collagène, la modification de l'expression des gènes et la diminution des radicaux libres (**Dressing H et al., 1992**). En fait, les catéchines augmentent la résistance du collagène (**Jodoin J et al,2002**) et inhibent l'activité de la collagénase (**Scutt A et al .,1987**). Il a été démontré que les flavonoïdes protègent contre les cancers de la prostate, du poumon et du colon . (**Makimura M et al .,1993**).

10.7. Activité antiviellissement :

Des facteurs externes favorisent les radicaux libres comme la pollution et même une exposition excessive aux rayons ultraviolets au quotidien. Cette exposition augmente les signes visibles du vieillissement cutané. En diffusant les radicaux libres les polyphénols aident à lutter contre les effets nocifs des rayons UV . En réduisant considérablement la dégradation du collagène et de l'élastine par les radicaux libres, les polyphénols contribuent également à réduire l'apparence des rides. Les laboratoires cosmétiques ont également accroîté un vif intérêt pour ces composés moléculaires, en les intégrant dans les crèmes spéciales « anti-âges » (**Duthie G-G et al .,2002**).

11. Effets indésirables des polyphénols :

Les polyphénols sont considérés comme des composés thérapeutiques en raison de leurs bienfaits sur l'organisme humain, mais une grande quantité d'entre eux peuvent causer des problèmes comme l'insomnie car ils contiennent des stimuli, une susceptibilité excessive, la timidité, par exemples, le stress et aussi ceux qui souffrent d'anémie due à l'absorption de certains polyphénols .ils ont déconseillé aux femmes enceintes ou femme souffrant d'anémie car certains polyphénols peuvent assimiler le fer, ces composés ont la capacité d'éliminer les graisses,les personnes minces ne doivent donc pas en abuser .

Une consommation excessive de certains polyphénols peut augmenter l'assimilation du bêta -carotène et la vitamine E, qui peuvent induire les maladies cardiovasculaires, et peuvent même entraîner des diarrhées, des gaz, des flatulences et des problèmes digestives, de sorte que ces composés peuvent non seulement assurer une bonne santé. (**Chaudier A , 2021**).

Il existe d'autres inconvénients tels que les interactions avec des médicaments qui inhibent les enzymes hépatiques , du cytochrome P 450 qui métabolise les médicaments.Prenons l'exemple de jus de pamplemouss, il va provoquer une modification d'un ou plusieurs paramètres pharmacocinétiques. (**Poiret D et Webbies, 2021**)

Chapitre 02

Partie 02 : Le Diabète de type 02

1. Définition :

Selon l'OMS le diabète sucré se définit comme : une maladie chronique grave, qui apparaît lorsque le pancréas ne produit pas suffisamment d'insuline, ou lorsque l'organisme n'utilise pas correctement l'insuline qu'il produit (OMS, 2016).

L'OMS est définit le diabète par : un état d'hyperglycémie chronique avec une glycémie à jeun supérieur ou égale à 7mmol/l, ou une glycémie à n'importe quel moment de la journée supérieur ou égale à 11mmol/l, ou encore une hyperglycémie provoquée orale supérieure ou égale à 11,1mmol/l 2 heures après, et ce à deux reprises (Coulibaly, 2008).

Le diabète sucré est une affection du métabolisme caractérisée par une augmentation du taux de glucose sanguin «hyperglycémie » qui perturbe le métabolisme des glucides, et par conséquent des lipides et des protéines. Cette affection est due à une défaillance de la sécrétion d'insuline de l'action de l'insuline, ou de ces deux anomalies associées (Wens et al .,2007).

Le diabète sucré peut également être défini comme un trouble métabolique de diverse causes, accompagné d'un dérèglement du métabolisme des glucides et des lipides, causé par de nombreux facteurs, qu'ils soient environnementaux ou génétiques, qui interagissent souvent (Klein, 2009).

Une nouvelle définition du diabète :

Glycémie à jeun supérieure à 1,26 g/l (7 mmol/l) à deux reprises
Ou
Glycémie supérieure à 2 g/l (11,1 mmol/l) à n'importe quel moment
de la journée

Pré-diabète : (hyperglycémie à jeun, intolérance au glucose)

Le pré-diabète est défini comme une hyperglycémie inférieur au seuil diagnostique du diabète mais, associée à un risque accru de diabète de type 2.

Lorsque le diabète de type 2 est caractérisé par une progression lente, il existe plusieurs étapes dans l'histoire naturelle du diabète de type 2, ces étapes sont expliquées dans la (**figure 04**).

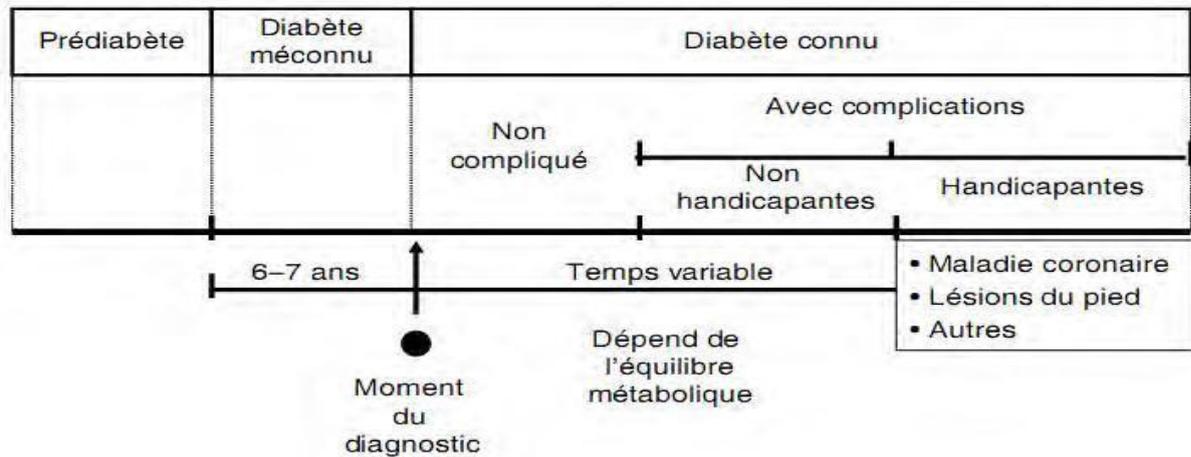


Figure 04 : Histoire naturelle du diabète de type2 (Monnier, 2010).

2. La physiopathologie de DT2 :

On a 4 aspects tels que : l'insulinorésistance, déficit insulino-sécrétoire, glucotoxicité et lipotoxicité, l'augmentation du glucose hépatique ; parmi ces derniers, les deux premiers sont les plus importants qui expliquent l'apparition de DT2. (Figure 05)

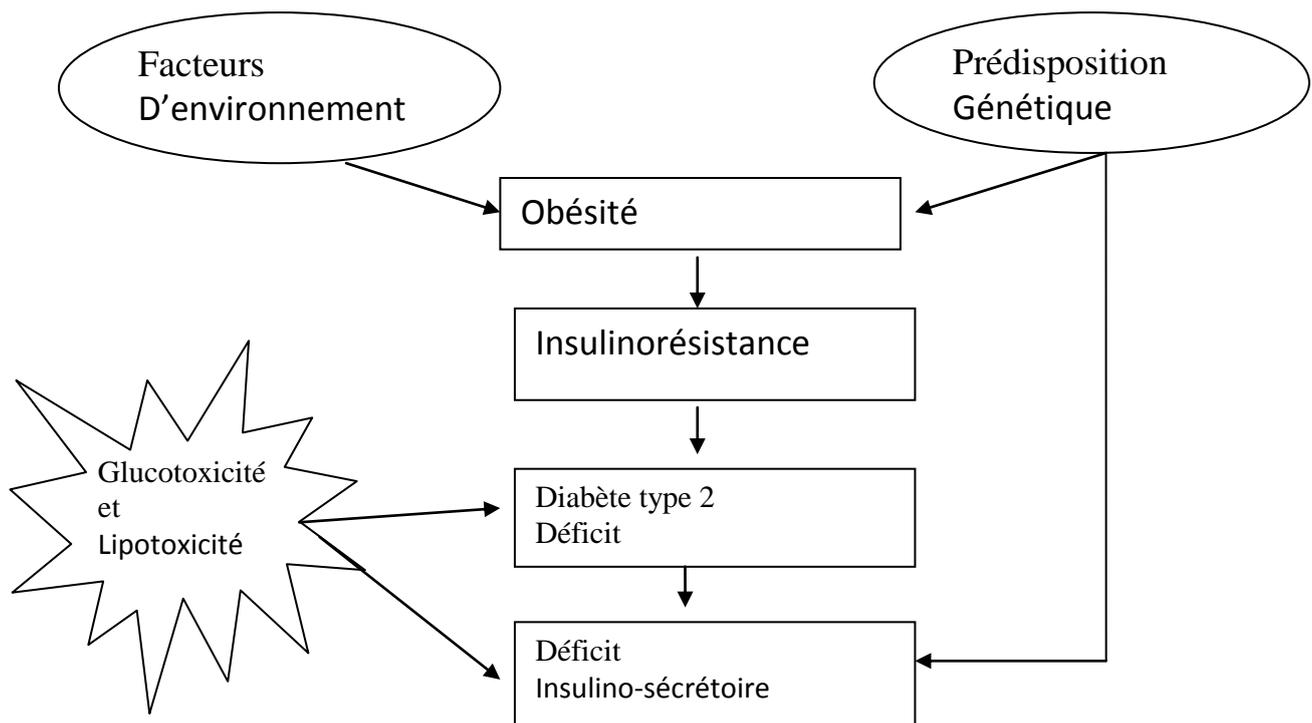


Figure 05 : Physiopathologie de la forme commune de diabète de type 2 (Young, 2007).

3. Causes :

La plupart de ces patients sont obèses, et l'obésité elle-même provoque un certain degré de résistance à l'insuline qui détermine le dysfonctionnement de l'hormone hypoglycémique

on a aussi d'autre cause qui l'insulinopénie. L'acidocétose est rare, en l'absence d'une cause supplémentaire, comme une infection, mais l'obésité ne cause pas cette pathologie on a aussi la génétique et les facteurs environnementales (Meillet L, *et al*.,2013).

4. Symptômes :

La plupart des malades qui souffrent de cette anomalie muette et ne sont pas au courant, car leur symptômes tels que la fatigue, l'urines excessive, la soif et peau sèche ... n'apparaissent pas toujours alors cette atteinte peut durer longtemps (jusqu'à dix ans) et il peut provoquer plusieurs difficultés dégénératives comme l'insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, vaisseaux, nerfs, troubles sexuelles et même la cécité parmi les troubles métaboliques : l'hypoglycémie chronique et médicamenteuse(Meillet L, *et al*.,2013).

5. Diagnostic :

(Le tableau 2) ci-dessus représente le diagnostic du pré diabète lignes directrices de pratique clinique 2018 (Ekoé J *et al*.,2018) .

Tableau 2: Diagnostique du diabète de type 2(Ekoé J *et al*.,2018) .

Paramètre	Prédiabète	Diabète de type II
Glycémie à jeun (glycémie AC).	Entre 6,1 et 6,9 mmol/L (anomalie de la glycémie à jeun).	7,0 mmol/L ou plus.
Hémoglobine glyquée (HbA1c ou A1c).	Entre 6,0 et 6,4 %.	6,5 % et plus.
Glycémie 2 heures après avoir bu un liquide contenant 75g de glucose (hyperglycémie provoquée par voie orale ou HGPO).	Entre 7,8 et 11,0 mmol/L (intolérance au glucose).	11,1 mmol/L ou plus.
Glycémie mesurée à tout moment de la journée.	-	11,1 mmol/L ou plus, avec les symptômes classiques.

6. Traitement :

On peut réduire cette maladie par un régime alimentaire équilibré de plus il faut faire du sport régulièrement et dénièrent il est nécessaire de prendre d'antidiabétique haro prescrite par un médecin spécialiste (Meillet L, *et al*.,2013).

6. Classification :

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), le diabète sucré peut être classé en 03 types

majeurs et d'autres spécifiques (FID, 2019).

6.1. Le diabète de type 1 (DT1) :

Anciennement appelé diabète juvénile ou diabète insulino-dépendant, est une maladie auto-immune, généralement diagnostiquée chez les enfants et les jeunes adultes de moins de 35 ans. (Audrey, 2018).

Il représente moins de 10% des diabètes répertoriés. L'hyperglycémie est le résultat d'une carence absolue en insuline causée par la destruction progressive des cellules β sécrétant de l'insuline dans le pancréas causée par une réaction auto-immune (Tenenbaum *et al.*, 2018) .

Le diabète de type 1 apparaît soudainement et entraîne des symptômes tels qu'une soif extrême, une bouche sèche, des mictions fréquentes, un manque d'énergie, une fatigue extrême, une faim persistante, une perte de poids soudaine, cicatrisation lente des plaies, des infections fréquentes, une vision floue..., aucun option de traitement autre que l'insulinothérapie à vie (Sangala, 2020).

6.2. Le diabète de type 2 (DT2) :

Anciennement appelé diabète non insulino-dépendant (DNID), est une maladie hétérogène, non auto-immune (Benberkan et Sahnoune, 2013). Il représente 90% à 95% des patients diabétiques (Vanhoeboost, 2020). Sa prévalence est en constante augmentation avec des taux élevés de morbi-mortalité dus aux complications cardiovasculaires et rénales (Scheen et Paquot, 2020).

Le DT2 touche généralement les adultes mais est de plus en plus observé chez les enfants et des adolescents. Chez les personnes atteintes du DT2, le corps est capable de produire de l'insuline, donc soit cette quantité d'insuline produite n'est pas suffisante, soit le corps ne réagit pas à l'action de l'insuline, ce qui entraîne une accumulation de glucose dans le sang (Metidji et Zkoun, 2017).

La plupart des patients présentent les symptômes classiques du diabète, notamment la polyurie, polydipsie et la polyphagie. En plus, certaines peuvent avoir une septicémie ou un coma diabétique (état hyperosmolaire non-cétogène). Le nombre reste très instable et est détecté lors du scan (FID Région Afrique, 2005).

L'hyperglycémie du diabète de type 2 est souvent mal contrôlée, d'où la nécessité d'un éventail plus large de traitements hypoglycémiantes (Bailey et Day, 2018).

6.3. Le diabète gestationnel (DG) :

L'OMS définit le diabète gestationnel comme un trouble de la tolérance aux glucides se traduisant par une hyperglycémie plus ou moins sévère, survenant ou pour la première fois au

cours du troisième trimestre de la grossesse (Belhachemie et Chaib, 2017).

7. Autres types de diabète :

D'autres types de diabètes sont souvent appelés diabètes spécifiques, en raison de leur association avec un problème bien défini. Ces causes peuvent être de nature génétique, comme le diabète MODY (Ouchfoun, 2010).

7.1. Le diabète MODY :

Le diabète « Maturity-Onset Diabetes of the Young » (MODY) ou diabète de type jeune adulte est une forme particulière et très rare de diabète, avec une prévalence inférieure à 2% parmi les pré-diabètes. Il survient depuis l'enfance ou l'adolescence avec une hérédité chez un individu porteur d'une anomalie autosomique dominante de la glucokinase, une enzyme impliquée dans la voie de la glycolyse et la régulation de la sécrétion d'insuline (Anık, Çatlı et al., 2015).

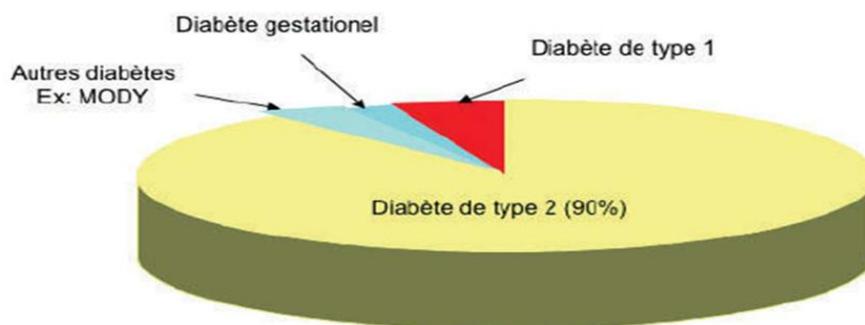


Figure 06 : Classification du diabète selon l'OMS (Tenenbaum et al., 2018).

8. les complications liées au diabète de type 2 :

8.1. Les macro angiopathies :

Le diabète de type 2 est associé à diverses complications de la macroangiopathies telles que l'athérosclérose, l'arrêt cardiaque, l'accident vasculaire cérébral (VAC), l'angine de poitrine et l'infarctus du myocarde (Shah et al., 2015). Il multiplie par 2 à 3 le risque de maladie cardiovasculaire. Selon la fédération internationale du diabète, les complications cardiovasculaires sont la première cause de décès.

8.2. Les micro angiopathies :

La microangiopathie, qui est une atteinte des petits vaisseaux au niveau des nerfs, des yeux et des reins, est favorisée par l'hyperglycémie chronique. Par conséquent, le traitement pharmacologique du diabète est important pour réduire le risque de morbi-mortalité associé à cette complication.

8.2.1. la neuropathie diabétique :

Elle existe sous deux formes :

- la neuropathie autonome (atteinte des nerfs du système nerveux autonome) qui se traduit par divers symptômes tels que, par exemple, une hypotension orthostatique ou des troubles digestifs.
- La neuropathie diabétique périphérique (atteinte des nerfs du système nerveux périphérique) qui se présente sous de nombreuses formes :
 - ❖ La poly neuropathie diabétique ou polynévrite qui est une atteinte des nerfs des membres inférieurs et se manifeste par une diminution ou une perte de sensibilité, ce qui entraîne l'apparition de plaies, notamment au niveau des pieds.
 - ❖ La mono neuropathie diabétique qui est une complication qui affecte un seul nerf périphérique. Si plusieurs zones du corps sont touchées par une seule attaque nerveuse, on parle alors de poly neuropathie. Cela peut entraîner des douleurs intenses, une faiblesse et des difficultés à bouger.

8.2.2. La rétinopathie diabétique :

Il s'agit d'une atteinte de la rétine qui peut entraîner une baisse de la vue voire une cécité totale (Zou *et al*, 2016)

8.2.3. La néphropathie diabétique :

Cette complication, les lésions rénales, peut entraîner une insuffisance rénale chronique. Le diabète est la première cause de dialyse en France.

9. Autres complications :

Les infections bactériennes et fongiques sont beaucoup plus fréquentes et plus dangereuses, et pour certaines relativement caractéristiques du diabète sucré (otite externe avec pyosarcome, nasopharynx...), complications cutanées, épaissement grave des doigts, cataractes, glaucome néovasculaire, gingivites et parodontite (Blickle, 2011). (Figure07)

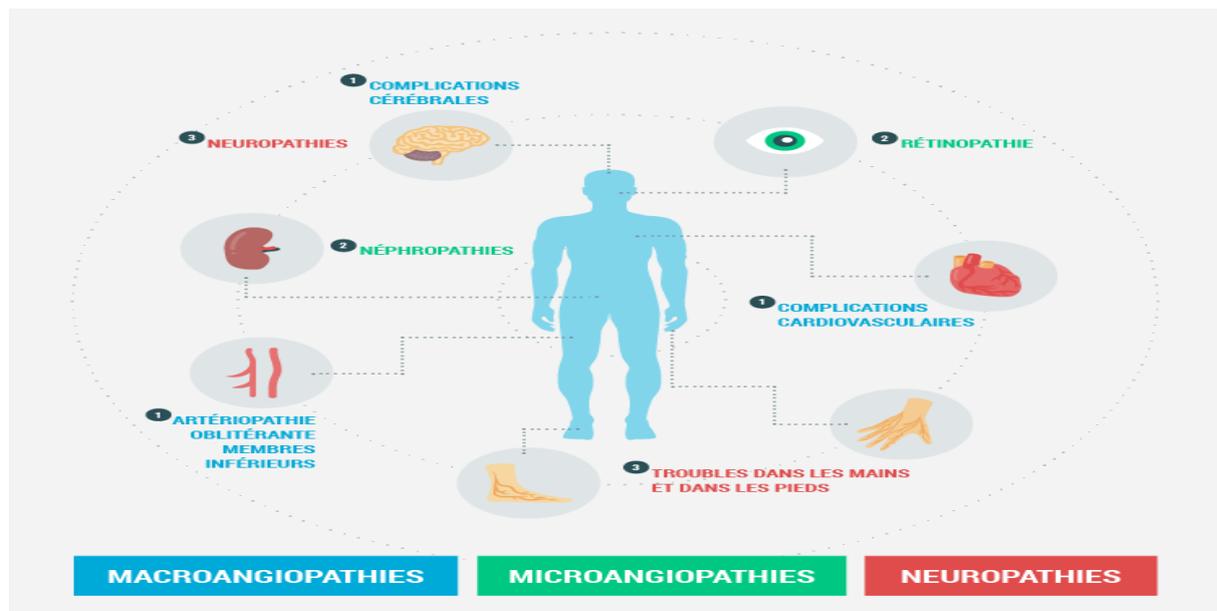


Figure 07 : affiche des complications chroniques du diabète (CEED, 2019)

Partie 03 : Diabète et stress oxydant :

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre production de radicaux libres et espèces antioxydant en faveur de la production de radicaux libres ou espèces réactives oxygénées (Favier, 2003). Le stress oxydant augmente dans les différents tissus que se soit dans le cas du diabète expérimentale ou chez les patients diabétiques, l'hyperglycémie induit une production prolongée des espèces réactives de l'oxygène (ERO) intracellulaires et ceux-ci prolongent le gradient électrochimique des protons générés dans la chaîne mitochondriale menant à une surproduction d'anions superoxydes, qui est l'une des espèces réactives de l'oxygène qui peut endommager les cellules dans de nombreuses voies à travers le stress oxydatif, en l'absence d'une compensation appropriée de la réponse des réseaux antioxydants endogènes des cellules, le système est débordé, entraînant un déséquilibre d'oxydo-réduction, ce qui aggrave encore la situation (Defraigne, 2005; Haleng *et al.*, 2007).

Les espèces réactives de l'oxygène générées lors de l'hyperglycémie causent principalement des dommages de l'ADN, des protéines et des lipides. En plus il est évident que dans le diabète de type 2, l'activation des voies du stress oxydant est sensible par l'élévation du glucose et des acides gras, elle conduit à deux niveaux de résistance à l'insuline et une diminution de la sécrétion d'insuline et la dysfonction des cellules β sécrétrices de l'insuline (Evans *et al.*, 2003). Il a été montré chez des rats Goto-Kakizaki (GK), diabétiques de type 2,

non obèses, une augmentation des marqueurs du stress oxydant suite à une hyperglycémie (Ihara *et al.*, 1999).

Il existe plusieurs mécanismes responsables de la surproduction d'ERO lors d'hyperglycémie : l'auto-oxydation du glucose, la voie des polyols, la voie de la PKC et la glycation des protéines avec formation des produits avancés de fin de glycation (AGEs) (Vincent and Taylor, 2006).

l'on sait que la présence d'une hyperglycémie est une condition favorisant la production de RONS et diminuant la capacité antioxydant cellulaire (Kwahito s , *et al.* , 2006 ; ,Brownlee M ; 2000) .Trois voies métaboliques importantes sont impliquées dans la production de RONS dans les conditions d'hyperglycémie : 1) la formation des produits terminaux de glycation ou *advanced glycation end products* (AGE); 2) l'activation de la protéine kinase C (PKC); et 3) l'activation de la voie des polyols(ROLO A *et al.* , 2006 ; Roberston R ,2004)

_ Formation des AGEs

L'abondance en glucose dans les conditions d'hyperglycémie peut entraîner la formation de résidus glycolyses ou produits d'Amidori, émanant de réactions non enzymatiques entre le glucose et les amines primaires des protéines (Thornalley P , 2002) .Ces produits d'Amidori vont subir une série de réactions (déshydratation et réarrangement) avant d'être

convertis en adduits covalents stables ou AGEs (Brownlee M , 2000) .La formation des AGEs peut également provenir de l'auto-oxydation intracellulaire du glucose en glyoxal (Roberston R ;2003) et de la fragmentation de certains composés de la glycolyse comme le glyceraldehyde-3-phosphate

(PGAL) et dihydroxyacetone phosphate (DHAP) en méthylglyoxal(Roberston R ;2004) .L'interaction des AGEs avec leurs récepteurs cellulaires (RAGEs) induit une production massive de RONS (Tan A.L, *et al.* , 2007) a travers l'activation de la NOX(Grossin N , *et al.* , 2009) .La production de ROS par l'intermédiaire des AGE a été clairement démontrée dans la survenue des complications vasculaires du diabète (Tan A.L, *et al.* , 2007).

_ Activation PKC

La PKC est une enzyme dont la régulation dépend du statut redox et qui est activée en présence de RONS et inhibée par les antioxydants (Gopa Lakrishna, *et al.* , 2000) .Des études suggèrent que l'interaction entre les AGE et les RAGE durant une hyperglycémie est capable d'activer la PKC(Inoguchi *et al.* , 2000) qui, à son tour, activera NOX en augmentant la production de RONS(Inoguchi *et al.* , 2000) .

_ Voies des polyols

L'aldose réductase est une enzyme qui régule la conversion cellulaire des aldéhydes (toxiques) en alcools (inactifs) (Greene D *et al.* , 1992) .Dans les conditions physiologiques, le glucose représente un substrat de faible affinité pour cette enzyme, mais en présence d'une hyperglycémie, une partie de l'excès de glucose est converti en sorbitol (Brownlee M ., 2000) .L'aldose réductase utilisant le NADPH comme cofacteur, une hyperglycémie prolongée diminue les niveaux de NADPH, rendant ainsi la cellule vulnérable a l'action des ROS (Brownlee M , 2000) via en particulier des effets potentiels sur le GSH. Par ailleurs, l'oxydation du sorbitol en fructose via la voie des polyols, augmente le ratio NADH/NAD+(Brownlee M , 2000) ,inhibe l'activité de la glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase, et augmente l'accumulation des trioses phosphates (PGAL et DHAP) qui vont induire la formation des AGEs(Roberston R ,2004) .

1. Mécanismes du stress oxydant dans le diabète :

Dans la littérature, plusieurs études expliquent et détaillent les différents mécanismes par lesquels le stress oxydatif favorise les complications du diabète en générale. Dans cette section, je me limiterai a l'effet du stress sur la fonction des cellules pancréatiques et la signalisation de l'insuline pour mieux expliquer ce qui se passe dans le CFRD.

1.1. Stress oxydant et synthèse d'insuline :

Chez la souris diabétique *ob/ob*, l'activation de la voie de signalisation impliquant JNK de la famille des MAPKs, en présence d'espèces pro-oxydantes (H_2O_2 , $HO\cdot$ et $ONOO^-$), est associée a une réduction de la production endogène d'insuline dans les cellules β (Kaneto H *et al.* ,2005) .Cette voie de signalisation qui a déjà été associée a la détérioration de la fonction pancréatique durant le diabète, agit sur le facteur de transcription PDX-1(Roberston R .,2003) .Par sa fixation sur le gène de l'insuline, ce facteur de transcription assure la synthèse et la maturation de l'insuline. Toutefois, la modification de l'état de phosphorylation des molécules impliquées dans la signalisation de l'insuline par JNK va également réduire la fixation de PDX-1 a la molécule d'ADN(Kaneto H *et al.* , 2005) .Néanmoins, il a été démontré chez ces animaux *ob/ob*, qu'un traitement a base d'antioxydants (vitamine E et N-acetyl-cysteine) protège la fonction pancréatique β en restaurant son contenu en insuline ainsi que l'expression de son gène (Kaneto H *et al.* , 2007)

1.2. Stress oxydant et sécrétion d'insuline :

Le glucose déclenche la sécrétion d'insuline au niveau des cellules β du pancréas (Figure 08) selon la séquence d'événements suivante : 1) entrée du glucose dans la cellule;

2) métabolisation par la voie de la glycolyse; 3) augmentation du ratio ATP/ADP dans le cytosol; 4) fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants (KATP); 5) ouverture des canaux calciques voltage-dépendants; et finalement 6) exocytose des granules d'insuline (Henquin J ,2000 ;Maechler P ; Wolheim , 2001)

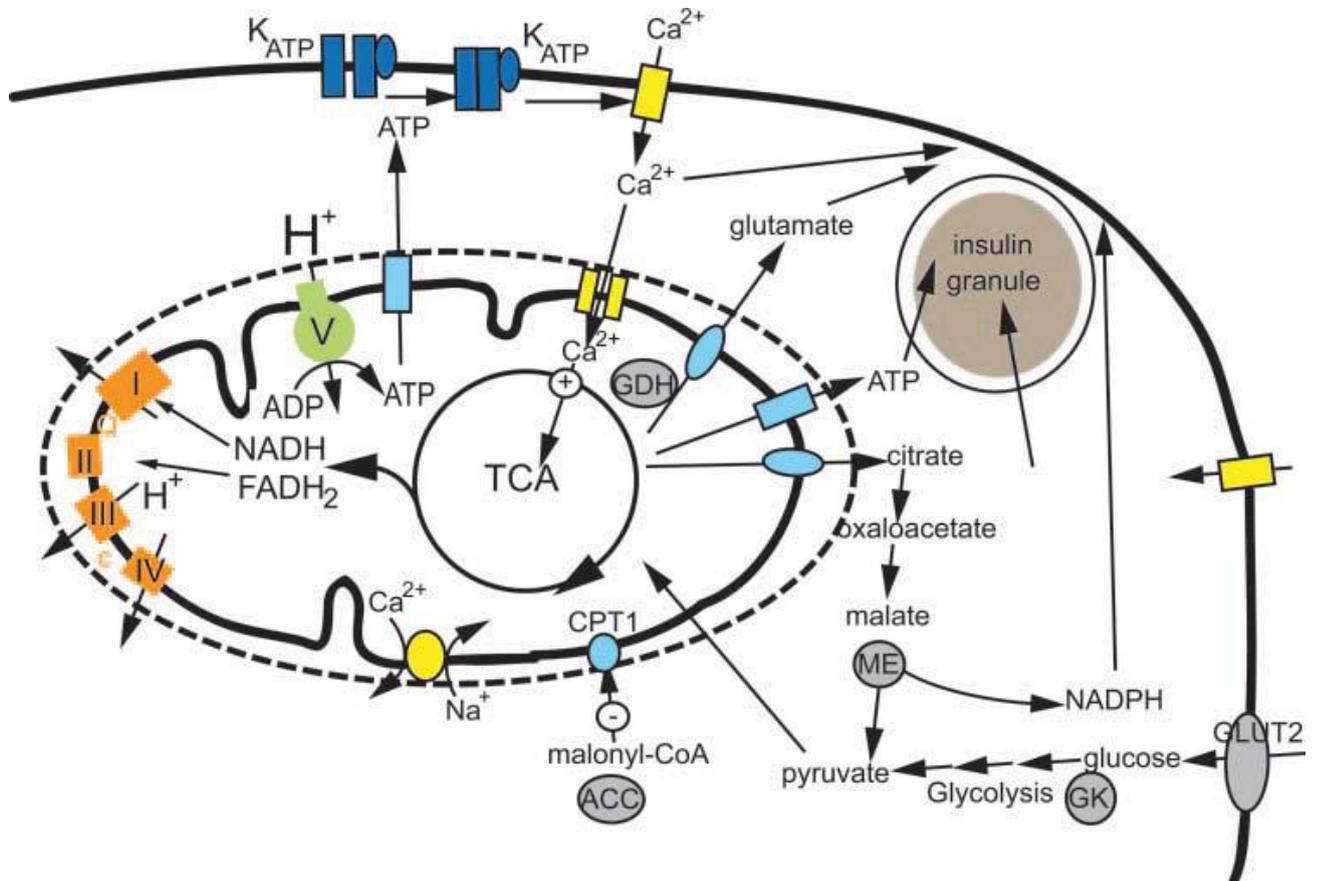


Figure 08 : Étapes conduisant à l'exocytose des granules d'insuline (Wiederkehr *et al.*, 2006) . Dans des conditions de stress oxydant, il a été montré que la présence de RONS tels que l' H_2O_2 et l' $HO\cdot$ inhibe la sécrétion d'insuline en interférant avec les enzymes de la glycolyse aboutissant à la diminution de la production d'ATP (Maechler P ; Wolheim , 2001) et affectant par conséquent le ratio ATP/ADP (Lowell B *et al.* , 2005) . Ces espèces réactives sont également capables de provoquer une hyperpolarisation membranaire en activant directement les canaux KATP, un processus qui maintiendra la fermeture des canaux calciques voltage-dépendants et altérera la sécrétion d'insuline (Gier B *et al.* , 2009) .

1.3. Stress oxydant et résistance à l'insuline :

Les effets du stress oxydant impliquent dans le phénomène de résistance à l'insuline ont été particulièrement mis en évidence à travers les actions de l' H_2O_2 et l' $HO\cdot$ dans la voie de signalisation de l'insuline au niveau de son récepteur (IR) et de ses substrats (IRS-1

et 2) (Evans J *et al.*, 2005 ; Evans J *et al.* , 2003) . (Figure 09)

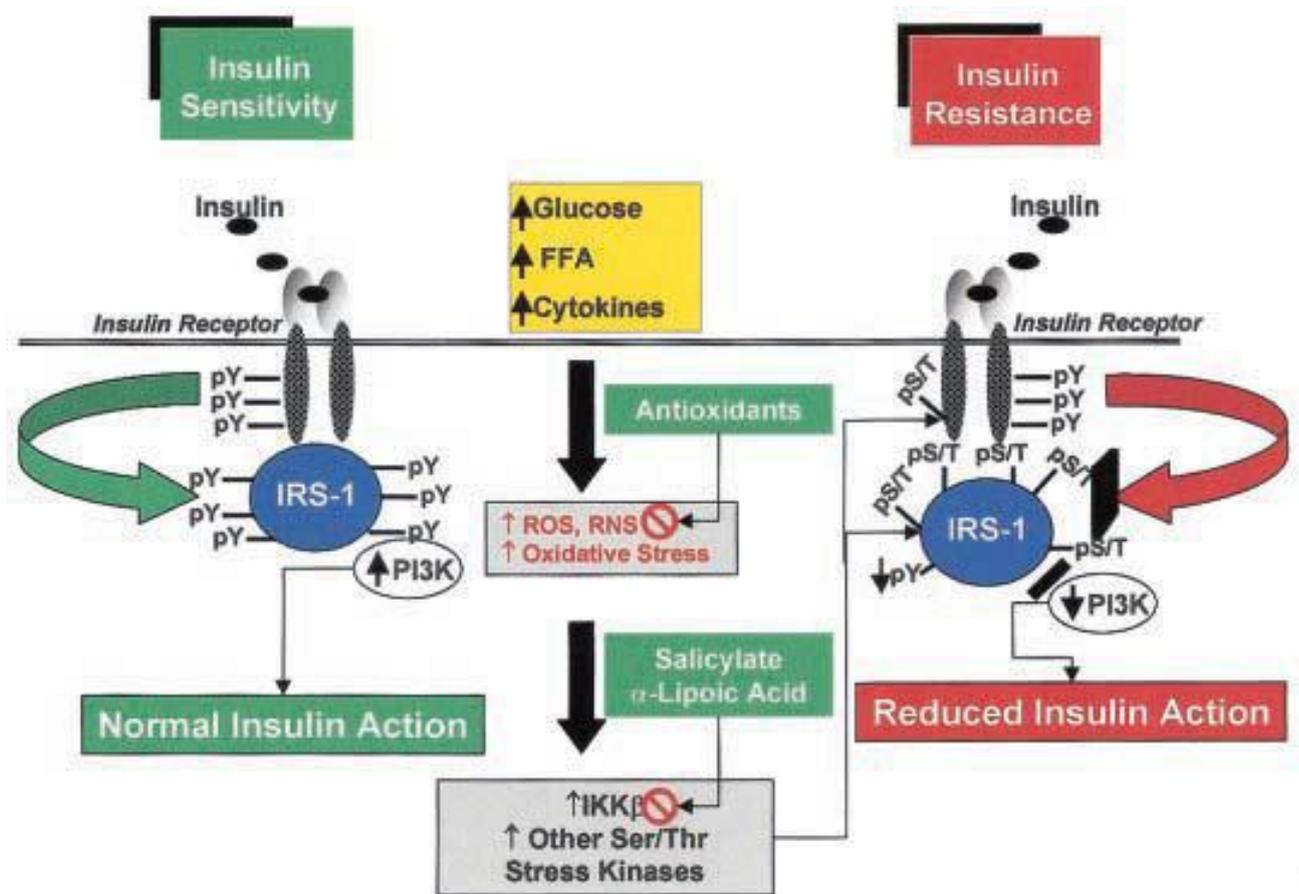


Figure 09: Mécanismes liant le stress oxydant à la résistance à l'insuline (Evans J *et al.* , 2003)

La fixation de l'insuline sur son récepteur (sous-unité β) induit une autophosphorylation d'un résidu tyrosine de la sous-unité β (Evans J *et al.* , 2003) . Une fois phosphorylé, IR activera les molécules IRS-1 phosphorylées, sur le résidu tyrosine, avant de compléter la voie de signalisation de l'insuline en activant la phosphatidylinositol 3-kinase (PI 3-kinase) (Nishikawa T *et al.* , 2007) . Des études réalisées chez l'animal ont démontré que l' H_2O_2 inhibe la transduction du signal de l'insuline en bloquant l'activation de IR et IRS, ainsi que celle de la PI 3-kinase (Evans J *et al.*, 2005) . La présence d' H_2O_2 et celle d' O_2 augmente la phosphorylation des molécules de IRS sur certains résidus serine et/ou thréonine, ce qui a pour effet de réduire leur association avec IR et d'inhiber la cascade de signalisation impliquant la PI 3-kinase (Avogaro a *et al.*, 2008) . Hormis l'action directe d'espèces réactives, le rôle des cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF α) dans la résistance à l'insuline a également été suggéré dans le diabète de type 2 (Aguirre V *et al.* , 2002 ; Sun X , *et al.* , 2009) . La succession des événements précis conduisant à la résistance à l'insuline

dans ce mécanisme n'est pas totalement connue, mais elle passe par un processus de phosphorylation des résidus serine et thréonine au niveau de IRS-1 ainsi que par l'activation de NF- κ B (par les cytokines), puisque certains inhibiteurs de NF- κ B et certains ligands des PPAR α restaurent la sensibilité à l'insuline (**Sun X *et al.*, 2009**). Il a également été démontré que l'inactivation prolongée de la PTP par des oxydants (H₂O₂) et les métaux de transition (zinc et cuivre) favorise l'apparition de la résistance à l'insuline dans le diabète de type 2 (**Haase H ; Maret W , 2005**). En effet, les PTP assurent également la biodisponibilité des résidus phosphotyrosine nécessaires au transport du glucose stimulé par l'insuline au niveau des adipocytes et du muscle (**Bourdeau A *et al.*, 2005**). Dans les conditions physiologiques, l'inhibition sélective et réversible de PTP-1B par l'H₂O₂ améliore l'action de l'insuline (**Mhadev K *et al.*, 2001 ; Malamas M , *et al.*, 2001**). Toutefois, l'oxydation irréversible des résidus -SH requis pour leur activité catalytique inactive les PTP et favorise l'installation de la résistance à l'insuline (**Tao J *et al.*, 2001**) .

CHAPITRE 03

Partie 04 : Polyphénols et diabète

1. Etudes épidémiologiques :

Des études épidémiologiques indiquent les effets positifs de la consommation d'aliments riches en polyphénols (fruits, légumes, thé, café, etc...) pour réduire le risque de diabète de type 2. Cependant, un lien direct de cause à effet entre une alimentation riche en polyphénols et une prévalence plus faible du diabète de type 2 n'a pas été démontré.

Deux études (The Women's Health Study et Iowa Women's Health Study) menées sur environ 35000 femmes n'ont pas permis d'établir un lien direct entre la consommation de flavonoïdes et la baisse du risque de développer un diabète de type 2. Cependant, la consommation d'au moins une pomme par jour d'une part (**Nettleton *et al.*, 2006**), ou d'un verre de vin rouge par semaine d'autre part (**Song *et al.*, 2005**), diminueraient l'incidence de la maladie.

D'autres études épidémiologiques plus récentes suggèreraient un lien entre une forte consommation de thé vert ou de café et la diminution du risque de développer un diabète de type 2 (**van Dieren *et al.*, 2009**; **Ding *et al.*, 2014**; **Yang *et al.*, 2014**).

2. Etudes d'intervention :

Une étude montre que la consommation de thé vert riche en catéchine (apport de 500 mg par jour de catéchine) chez des patients diabétiques de type 2 sous traitement insulinothérapeutique permettrait d'augmenter l'insulinémie et d'améliorer la baisse du taux d'hémoglobine glyquée (**Nagao *et al.*, 2009**).

Une supplémentation en resvératrol (250 mg/jour pendant 3 mois) chez des patients diabétiques de type 2 traités avec un hypoglycémiant, permettrait d'accentuer la diminution du taux d'hémoglobine glyquée, de la pression artérielle systolique et du cholestérol total par rapport à des patients diabétiques traités mais non supplémentés (**Bhatt *et al.*, 2012**).

Il a également été montré qu'une supplémentation avec un extrait standardisé de baies du maqui du Chili (Delphinol), riche en delphinidines et en anthocyanes (respectivement 35 % et 25 % poids/poids) permettrait de diminuer la glycémie post-prandiale chez des patients diabétiques en inhibant le co-transporteur sodium/glucose au niveau de l'intestin grêle (**Hidalgo *et al.*, 2014**).

Une supplémentation en anthocyanes (160 mg deux fois par jour) conduirait à des effets métaboliques bénéfiques chez des patients diabétiques, en améliorant le profil lipidique, les capacités anti-oxydantes et en prévenant la résistance à l'insuline (**Li *et al.*, 2015**).

Enfin, une autre étude montre qu'une supplémentation avec un mélange de polyphénols (333 mg par jour pendant 6 semaines) de fraises et de canneberges contenant des anthocyanes, des proanthocyanes, des ellagitanins, des acides phénoliques et des flavonols améliorerait la sensibilité à l'insuline chez les sujets obèses ou en surpoids (**Paquette et al., 2017**).

3. Activités des polyphénols sur le métabolisme glucidique : mécanismes d'action

Potentiels :

Les résultats montrent qu'en plus de leur propriété anti-oxydante, les composés phénoliques sont des molécules pharmacologiquement actives qui peuvent interagir avec des cibles moléculaires. Cependant, il est important de préciser que la majorité des études portent sur l'activité des formes aglycones ou composés phénoliques présentes dans les végétaux. Toutefois, la majorité des polyphénols susceptibles d'être détectés dans le sang, chez l'Homme, sont des métabolites de phase II ou des cataboles provoqués par l'action de bactéries intestinale. Différentes études *in vitro* et *in vivo* montrent que les polyphénols pourraient moduler le métabolisme glucidique et présenter des activités antidiabétiques en faisant intervenir différents mécanismes (**Kim et al., 2016; Martel et al., 2016; Solayman et al., 2016**) :

3.1 .Inhibition de la dégradation et de l'absorption intestinale des sucres :

Parmi les mécanismes d'action possibles, les chercheurs ont suggéré que les polyphénols pouvaient intervenir avec le métabolisme des glucides dès les étapes de digestion et d'absorption des sucres dans l'intestin. En effet, certains polyphénols tels que les anthocyanes et les ellagitanins seraient capables d'inhiber *in vitro* l'activité enzymatique de l' α -glucosidase et de l' α -amylase (deux enzymes clés de la digestion des carbohydrates) (**Funke et Melzig, 2005; McDougall et Stewart, 2005; Tadera et al., 2006**). De plus, il a également été décrit que la quercétine glucoside et des acides phénoliques inhiberaient la captation et le transport du glucose au niveau intestinal (**Cermak et al., 2004; Johnston et al., 2005**).

3.2. Amélioration de la captation du glucose par le foie et les muscles :

L'epigallocatechine-3-O-gallate (EGCC) permettrait de protéger les cellules musculaires de rat de la résistance à l'insuline induite par la dexaméthasone, en augmentant la translocation de GLUT-4 grâce à l'activation des voies de signalisation AMPK et PI3K/Akt (**Zhang et al., 2010**). Le resvératrol augmenterait l'activité de l'AMPK selon un mécanisme dépendant de SIRT-1 (**Côté et al., 2015; Fullerton et Steinberg, 2010**).

3.3. Protection de la cellule β pancréatique et effets insulino-sécrétoires :

Des anthocyanes tels que la cyanidine-3-glucoside et la delphidine-3-glucoside, et des anthocyanidines, ont été décrits comme étant capables de potentialiser la sécrétion d'insuline dans la lignée cellulaire INS-1 (**Jayaprakasam et al., 2005**).

L'EGCG et la rutine pourraient atténuer la glucotoxicité dans la lignée cellulaire ! RIN-m5R en activant la signalisation de l'IRS-2 (insulin receptor substrate 2) et de l'AMP kinase (**Cai et Lin, 2009**).

La quercétine, qui est un polyphénol de la famille des flavonoïdes, a fait l'objet de nombreuses études *in vitro* et *in vivo*. Dans un modèle de rat diabétique induit par la streptozotocine, l'administration de 10 à 15 mg/kg/jour de quercétine par voie intrapéritonéale (i.p.), pendant six jours, diminue la glycémie, améliore la tolérance au glucose et augmente le nombre d'îlots pancréatiques (**Vessal et al., 2003**). Dans ce même modèle de rat diabétique, d'autres chercheurs ont montré que l'administration de 15 mg/kg/jour de quercétine par voie i.p., diminue la glycémie et augmente l'insulinémie (**Coskun et al., 2005**). De plus, ce traitement est corrélé à une élévation de l'activité d'enzymes antioxydantes dans les îlots et à une baisse des marqueurs plasmatiques du stress oxydatif (malondialdéhyde et oxyde nitrique). Des effets antidiabétiques de la quercétine ont également été rapportés chez la souris *db/db*. Dans ce modèle, une supplémentation en quercétine dans la nourriture (0.08% durant sept semaines) régule la glycémie à jeun et la glycémie post-prandiale, et diminue le taux d'hémoglobine glyquée (**Kim et al., 2016**).

Les travaux réalisés dans notre laboratoire, montrent que, dans la lignée cellulaire ! INS-1, ce polyphénol potentialise la sécrétion d'insuline et protège la cellule ! contre le stress oxydant via l'activation de la voie ERK 1/2 (extracellular signal-regulated kinases 1/2) (**Youl et al., 2010**). De plus, l'effet insulino-sécrétoire de la quercétine est médié par une activation directe des canaux calciques Cav de type L (**Bardy et al., 2013**). Récemment, des auteurs ont identifié que la quercétine jouerait un rôle dans la sécrétion d'insuline en induisant également de façon transitoire la fermeture des canaux KATP à l'origine d'une dépolarisation de la membrane (**Kittl et al., 2016**). Les propriétés antidiabétiques du resvératrol ont également été attribuées à des études *in vivo* et *in vitro*. L'administration orale de resvératrol (5 mg/kg/jour pendant 30 jours) permettrait normaliser l'hyperglycémie chez des rats diabétiques traités à la streptozotocine (**Palsamy et Subramanian, 2008**). Le resvératrol (20 mg/kg/jour pendant 12 semaines) permettrait également d'améliorer la tolérance au glucose chez des souris *db/db* (**Lee et al., 2012**). Cet effet serait lié à une augmentation de la masse cellulaire ! associé à une diminution des marqueurs de stress oxydant au sein des îlots de Langerhans.

Une étude a montré que le resvératrol potentialisait la sécrétion d'insuline induite par le glucose sur la lignée cellulaire MIN-6 en inhibant l'activité de la phosphodiesterase (enzyme qui dégrade l'AMPc) (Rouse *et al.*, 2014). La pré-incubation de cellules INS-1 en présence de resvératrol pendant 24h permettrait une amélioration de la sécrétion d'insuline selon un mécanisme dépendant de SIRT-1 (Vetterli *et al.*, 2011). En effet, SIRT-1 paraît réguler positivement la sécrétion d'insuline en réprimant l'expression du gène de la protéine UCP-2 (Bordone *et al.*, 2005). En effet, la surexpression de UCP-2 diminue les niveaux d'ATP et la sécrétion d'insuline induite par le glucose (Chan *et al.*, 2001).

3.4. Modulation de la composition du microbiote intestinal :

La majorité des polyphénols ingérés atteignent le côlon en raison d'un faible taux d'absorption dans l'intestin grêle (5 à 10 %). Plusieurs études ont montré que les polyphénols peuvent jouer un rôle vital en favorisant la croissance de certaines espèces bactériennes.

En effet, des essais cliniques ont montré par exemple que la consommation de thé vert, d'extraits de grenade riches en ellagitanins ou d'extraits de myrtille riche polyphénols (anthocyanes, acide chlorogénique) pouvait augmenter le taux de *Bifidobacteria* (Jin *et al.*, 2012; Li *et al.*, 2015b; Vendrame *et al.*, 2011), population bactérienne associée à une amélioration de la tolérance au glucose et à une baisse des marqueurs de l'inflammation tels que IL-6, IL-1, IL-1!, TNF et MCP1 (monocyte chemottractant protein 1) (Anhê *et al.*, 2013; Cani *et al.*, 2007b, 2008).

Enfin, l'administration d'extraits de canneberges riches en polyphénols chez des souris soumises à un régime riche en graisses favoriserait la présence de *Akkermansia* dans le microbiote de ces animaux et serait associé à une atténuation du développement de l'obésité induite par ce régime (Anhê *et al.*, 2016; Roopchand *et al.*, 2015).

4. Interaction génotype-polyphénols sur diabète de type 2 :

En raison de leurs structures chimiques, les polyphénols alimentaires exercent de multiples activités en interagissant avec de nombreuses molécules voies particulièrement pertinentes pour l'homéostasie du glucose. Ceux-ci incluent le ralentissement des glucides digestion et absorption du glucose, stimulation de l'insuline sécrétion, modulation de la libération de glucose et activation de les récepteurs de l'insuline et l'absorption du glucose chez les personnes sensibles à l'insuline tissus (K. Hanhineva *et al.*, 2010).

Un nombre croissant de preuves issues de tests in vitro et des études animales ont montré que les polyphénols peuvent activer et/ou faire taire les facteurs de transcription, et par conséquent influencer l'expression des gènes et réguler différentes voies de signalisation dans le muscle,

le foie, les cellules β pancréatiques, l'hypothalamus et le tissu adipeux, contribuant ainsi à l'homéostasie du glucose (G. Berná *et al.* ,2014 ; P. V. A. Babu, *et al.* ,2013) . Bien que des données prometteuses visant à comprendre comment différentes classes de polyphénols peuvent moduler la régulation génétique et l'expression ont été publiées, peu d'études ont étudié si la prédisposition génétique modifie la relation parmi les polyphénols, phénotypes intermédiaires de l'insuline résistance et risque de DT2 (J. K. Lee *et al.* , 2015 ; Y. Zhou *et al.* ,2014) . La première et dernière ligne de preuves de l'interaction du génotype avec les polyphénols ressort des études sur le café, dont la consommation est très répandue dans les régions méditerranéennes. Dans une prospective étude de cohorte basée sur la population incluant 4077 glycémiques normaux individus sur un suivi de 4 ans, café habituel l'emportait sur le risque de prédisposition génétique défavorable sur 3 locus génétiques à risque accru de DT2 bien connus, y compris IGF2BP2, CDKAL1 et KCNJ11 (J. K. Lee *et al.* , 2015) . Sur ces lignes, une étude indépendante incluant 1180 non diabétiques participants jeunes à d'âge moyen avec l'étape 1 l'hypertension, la consommation de café de base était longitudinalement associée au risque d'intolérance au glucose uniquement chez les porteurs de l'allèle CYP1A2 * 1F. Parmi les participants homozygote pour l'allèle * 1A, qui est responsable de métabolisme rapide de la caféine, action favorable des polyphénols ou d'autres agents bioactifs ont équilibré le patrimoine génétique et risque métabolique pour le DT2 (P. Palatini *et al.* ,2015) [Enfin, dans une étude épidémiologique prospective étude de la cohorte EPIC-InterAct, incluant 8 086 cas incidents de DT2 chez 11 035 participants sur 12,5 ans, la consommation habituelle de café était associée avec une réduction de 7% du risque de DT2 chez les patients diabétiques augmentation de l'allèle à risque au niveau du facteur de transcription 7-like 2 locus (TCF7L2) [76]. De plus, une interaction entre un score de risque génétique spécifique aux incrétones, conçu pour capturer la prédisposition génétique aux défauts de l'insuline postprandiale la sécrétion et la consommation de café sur le risque de DT2 étaient observé (c'est-à-dire que chaque tasse de café supplémentaire était associée avec un risque de DT2 inférieur de 5 % chez les personnes porteuses d'un grand nombre d'allèles à risque). Conformément aux résultats précédents, l'adhésion au MedDiet a été signalé comme étant en mesure de réduire le effet néfaste du polymorphisme TCF7L2 sur le jeûne la glycémie et les lipides sanguins et, surtout, sur l'incidence des accidents vasculaires cérébraux (D. Corella *et al.* , 2013).

Malheureusement, avec ce type d'étude, l'effet des polyphénols est indiscernable des autres composés nutritionnels du MedDiet. Bien que les preuves nutriginomiques soient encore

préliminaires, et les défis majeurs existant dans les stratégies analytiques et la réplication, le rôle des composants riches en polyphénols sur le TCF7L2 locus est susceptible d'être pertinent. TCF7L2 est le courant le plus fort région génomique associée au DT2 (OR = 1,4) et code un facteur de transcription pour les protéines impliquées dans la bon fonctionnement de la voie de signalisation ont, indispensable pour la sécrétion d'insuline et la prolifération des cellules bêta (**Grant SFA et al .,2006 ; Y. Zhou, et al .,2014**). Il serait donc rationnable de considérer que les nutriments qui tendent à stimuler la sécrétion d'insuline et d'incrétines compensent en partie d'éventuelles anomalies génétiques du système des incrétines et offrent ainsi une meilleure protection contre le DT2 chez les individus porteurs des polymorphismes prédisposants. Entente les interactions gène-régime dans le DT2 promettent de atteindre l'objectif de développer un régime alimentaire et un mode de vie personnalisés interventions basées sur le profil génétique; néanmoins, plus loin la recherche est justifiée avant la mise en œuvre préliminaire résultats à la pratique clinique est encore nécessaire.

5. Diabète type II et Polyphénols des aliments :

5.1. Cannelle :

Plusieurs études *in vitro* et chez l'animale indiquent que ce composé magique a la capacité de lutter contre le diabète type 2(**Sousa A , 2021**) .

Chez les patients atteints de diabète de type 2, la consommation quotidienne de 1 à 6 g de cannelle moulue pendant 40 jours ou environ 300 mg d'extrait de cannelle (équivalent à environ 3 g de cannelle en poudre par jour) pendant quatre mois a considérablement réduit la glycémie (**Sousa A , 2021**) .

5.2. Curcuma :

5.2.1. Effet sur le diabète de type II :

Le curcuma peut stimuler la sécrétion pancréatique d'insuline. Il est considéré comme un épice très utilisé dans la cuisine indienne depuis des années dans le but de lutter contre le diabète de type 2 et même pour le diabète de type 1. Des essais cliniques sont faits sur la curcumine afin de démontrer son efficacité sur cette maladie (**Zubiria L, 2021**) .

5.2.1.1 .Étude 1 :

Chuengsamam a mené une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo (procédé thérapeutique) sur 240 patients prédiabétiques. La dose active est de 250 mg de curcumine ou de placebo par jour pendant 9 mois. Après cela, 16,4% des patients du groupe placebo ont reçu de diagnostic de diabète. Cela reflète le rôle préventif potentiel du curcuma

dans le développement du DT2 (Zubiria L,2021) .

5.2.1.1.1 Résultat :

De plus, les patients traités avec du curcuma ont montré des niveaux plus élevés d'adiponectine et une résistance à l'insuline plus faible(Zubiria L, 2021) .

5.2.1.2 Étude 2 :

Pahani et ses collègues ont mené un essai de trois mois sur des patients DMT2, en utilisant 500 mg de curcuma par +5 mg de pipérine par jour (le poivre noir peut augmenter l'absorption intestinale et la biodisponibilité du curcuma) (Zubiria L, 2021)

5.2.1.2.1 Résultat :

Les résultats ont montré que les niveaux de peptide C (un marqueur de l'insulinémie), d'hémoglobine glyquée (A1C) et de glucose dans le groupe de traitement actif étaient inférieurs (Zubiria L, 2021) .

5.3. Gingembre :

5.3.1. Effet sur le diabète de type II :

Des études scientifiques ont porté sur l'efficacité du gingembre sur la résistance à l'insuline et sur la diminution de la glycémie. La consommation de 3 g de poudre de rhizome pendant 8 semaines chez les diabétiques de type 2 peut être efficace pour réduire ces maladies (Zubiria L, 2021).

5.4. Ginseng :

5.4.1. Effet sur le diabète de type II :

Bien que nombreuses études aient montré que chaque type de ginseng peut aider à contrôler la glycémie, la posologie et le type de préparations varient considérablement pour déterminer le plan et la durée de différents traitements. Selon la Commission européenne (EC), le traitement dure généralement 3 mois. D'autre part, selon la tradition russe, il est recommandé de prendre du ginseng pendant 10 à 15 jours, puis de se reposer pendant 2 semaines, puis de reprendre le traitement au besoin. En médecine chinoise, il n'y a pas de limite de temps pour le traitement, en particulier pour ceux qui sont faibles, une utilisation à long terme est recommandée (L'équipe PasseportSanté, 2021) .

De plus, en raison de son effet stimulant, l'Organisation mondiale de la santé recommande de prendre du ginseng le matin(L'équipe PasseportSanté, 2021)

Conclusion

Conclusion

Dans le cadre d'étude de maladie métabolique en générale et de diabète de type 2 précisément, le régime alimentaire présente une préoccupation majeure pour une bonne prise en charge de cette pathologie. Cependant, plusieurs études recommandent aux diabétiques de prendre les polyphénols comme supplément alimentaire à côté de leur traitement. Les polyphénols sont des molécules organiques largement répandues dans le règne végétal et dans nos aliments, réputés pour leurs propriétés antioxydantes, antibactériennes, antiallergiques, anti-âge, anti-cancérogènes, anti-ulcères, anti-inflammatoires.

Au cours de ce travail de Master on s'est intéressé à étudier les effets des polyphénols sur le diabète sucré. Plusieurs travaux ont prouvé qu'il existe un lien direct entre une alimentation riche en polyphénols et la baisse du risque de développer un diabète de type 2 en effet, la consommation de thé vert riche en catéchine chez des patients diabétiques de type 2 permettrait d'augmenter l'insulinémie et d'améliorer la baisse du taux d'hémoglobine glyquée (**Nagao et al., 2009**), la supplémentation d'un mélange de polyphénols issu de la fraise et de la canneberge, acides phénoliques et des flavonols permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline chez des sujets non diabétiques obèses ou en surpoids (**paquette et al., 2017**), une consommation journalière de cannelle entraîne une diminution significative du glucose sanguin. (**Sousa A., 2021**), le curcuma a un rôle préventif potentiel dans le développement du DT2 (stimule la sécrétion de l'insuline par le pancréas). (**Zubiria L., 2021**), l'efficacité de gingembre sur la résistance à l'insuline et la diminution du taux du glucose sanguin (**Zubiria L., 2021**).

Les polyphénols pourraient moduler le métabolisme glucidique et présenter des activités antidiabétiques par : Inhibition de la dégradation et de l'absorption intestinale des sucres (**Melzig, 2005; McDougall et Stewart, 2005; Tadera et al., 2006**), Amélioration de la captation du glucose par le foie et les muscles, (**Côté et al., 2015; Fullerton et Steinberg, 2010**).

De ce fait, il est possible de dire que les polyphénols présentent un effet bénéfique sur la santé notamment au cours du diabète sucré, L'incorporation de ces polyphénols dans les régimes s'avère très recommandée pour réduire le risque d'atteinte du diabète 2

Au terme de ce travail qui avait pour but d'étudier les effets des polyphénols sur le diabète sucré il ressort qu'il y a un lien direct entre la consommation de flavonoïdes et la baisse du risque de développer un diabète de type 2

Références bibliographiques

Références bibliographiques



- **ACHAT S. (2013)** Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques. Thèse de doctorat. Université A. Mira. Béjaia. Page : 17,25.
- **Aguilera-Carbo A, Augur C, Prado-Barragan L. A, Favela-Torres E, Aguilar C N. (2008)** Microbial production of ellagic acid and biodegradation of ellagitannins. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 78. Page :189-199.
- **Aguirre V., Werner E.D., Giraud J., Lee Y.H., Shoelson S.E., White M.F. (2002)** Phosphorylation of Ser 307 in insulin receptor substrate-1 blocks interactions with the insulin receptor and inhibits insulin action. *J Biol Chem* ;277 :1531-7.
- **Amiot. M-J, Rioulet. C, Landrier. J-F. (2009)** Polyphénols et syndrome métabolique. Université Aix-Marseille I & II, Nutriments lipidiques et prévention des maladies Métaboliques, Marseille. France.
- **Andres-Lacueva C, Monagas M, Khan N, Izquierdo-Pulido M, Urpi-Sarda M, Permanyer J et Lamuela-Raventós R-M. (2008)** Flavanol and Flavonol Contents of Cocoa Powder Products: Influence of the Manufacturing Process. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 56(9). Page : 3111–3117.
- **Anhê, F.F., Desjardins, Y., Pilon, G., Dudonné, S., Genovese, M.I., Lajolo, F.M., and Marette, A. (2013)**. Polyphenols and type 2 diabetes: A prospective review. *PharmaNutrition* 1, 105– 114.
- **Anhê, F.F., Pilon, G., Roy, D., Desjardins, Y., Levy, E., and Marette, A. (2016)**. Triggering Akkermansia with dietary polyphenols: A new weapon to combat the metabolic syndrome? *Gut Microbes* 7, 146–153.
- **Ank, A., G. Çatlı, A. Abacı and E. Böber (2015)**. "Maturity-onset diabetes of the young (MODY): an update." *J Pediatr Endocrinol Metab* (3-4): 251-263.
- **Apyforme. (2021)** Où Trouver De La Quercétine, Ce Flavonoïde Aux Multiples Bienfaits. apyforme.com/fr/blog/la-quercetine/ou-trouver-de-la-quercetine-ce-flavonoide-aux-multiples-bienfaits. [Consulté le 05 juin 2021].
- **Audrey H., (2018)**. Organisation du travail dans une clinique de diabète : Étude descriptive des processus cliniques et du continuum de soin de la clientèle diabétique. Mémoire présenté comme exigence partielle de la maîtrise en sciences infirmières. Université du Québec à Trois-Rivières.

Références bibliographiques

- **Avogaro A., de Kreutzenberg S.V Fadini G.P(2008)** oxidative stress and vascular diseases in diabetes : is the dichotomization of insulin signaling still valid , *Free Radic Biol Med* ;44 :1209-15 .
- **Awad HM, Boersma MG, Boeren S, et al.(2002)** Identification of O-quinone/quinone methide metabolites of quercetin in a cellular in vitro system. *FEBS Lett* 2002;520:30–34.



- **Bailey C.J., Day C.,(2018)**. Traditional plants medicines as treatment for diabetes. *Diabetes Care*; 12: 553-564
- **Balasundram N, Sundram K, Samman S (2006)**. Phenolic compounds in plants and agriindustrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*.99: 191–203.
- **Bardy, G., Virsolvy, A., Quignard, J.F., Ravier, M.A., Bertrand, G., Dalle, S., Cros, G., Magous, R., Richard, S., and Oiry, C. (2013)**. Quercetin induces insulin secretion by direct activation of L-type calcium channels in pancreatic beta cells: Quercetin increases L-type Ca currents in beta cells. *Br. J. Pharmacol.* 169, 1102–1113.
- **Barnes L.(2021)** Principles and practice of phytotherapy. *Journal of the Australian Traditional-Medicine Society*. Volume 19. Issue : 3. Page : 1056. 2013. Padioleau A. *Phytothérapie : la saponaire, super-calmant.* topsante.com/medecinesdouces/phytotherapie/phytotherapie-la-saponaire-super-calmant-252646. [Consulté le juillet 2021]
- **Bekara A . (2016)**Ait Hamadouche N . KahloulaKh . Sadi N . Aoues A . Etude phytochimique et activité antioxydante de l'extrait aqueux de Pimpinella anisum L. *Algerian Journal of Natural Products*, 4(2). Page : 299-307. 2016.
- **Belhachemi A., Chaib K.,(2017)**. Le diabète au cour de la grossesse. Mémoire de fin d'étude. Faculté de médecine. Université Abou Bakr Belkaid – Tlemcen.
- **Belščak-Cvitanović, A., Durgo, K., Hušek, A., Bačun-Družina, V., & Komes, D. (2018)**. Overview of polyphenols and their properties. In *Polyphenols : Properties, Recovery, and Applications* (p. 3-44). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813572-3.00001-4>
- **Benberkane I., Sahnoune Z., (2013)**. Contrôle glycémique des patients diabétiques de type 2 sous traitement de metformine. Mémoire de Master en biochimie appliquée. Faculté des

Références bibliographiques

sciences de la nature et de la vie. Département de biologie physicochimique. Université Abderrahmane Mira -Bejaia.

- **Bhatt, J.K., Thomas, S., and Nanjan, M.J. (2012).** Resveratrol supplementation improves glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr. Res.* 32, 537–541.
- **Birch AJ et Donovan FW.** Studies in relation to Biosynthesis. I. Some possible routes to derivatives of Orcinol and Phloroglucinol . *Australian Journal of Chemistry* 6(4). Page : 360 – 368. 1953.
- **Blickle J.F (2011).** Diabète. *Nutrition Clinique Pratique* (2ème édition) :189-206. DOI : 10.1016/B978-2-294-70931-9.00015-2
- **Bordone, L., Motta, M.C., Picard, F., Robinson, A., Jhala, U.S., Apfeld, J., McDonagh, T., Lemieux, M., McBurney, M., Szilvasi, A., et al. (2005).** Sirt1 Regulates Insulin Secretion by Repressing UCP2 in Pancreatic β Cells. *PLOS Biol.* 4, e31.
- **Bouhanick, B., Barigou, M., Kantambadouno, J.-B. & Chamontin, B. (2013).** Contrôle glycémique et complications liées au diabète : que faut-il en penser ? *Épidémiologie, données des principaux essais cliniques et méta-analyses.* *La Presse Médicale* 42(5) : 849-854. DOI : 10.1016/j.lpm.2013.02.315.
- **Bourdeau A ., Dube N., Tremblay M.L.** Cytoplasmic protein tyrosine phosphatase , regulation and function : the role of PTP1B and TC-PTP. *Curr Opin Cell Biol* ;17 :203- 9 ;2005.
- **Bracke M, Vyncke B, Opdenakker G, Foidart J-M, De Pestel G et Mareel M.** Effect of catechins and citrus flavonoids on invasion in vitro. *Clinical&experimental metastasis*, 9(1). Page : 13-25. 1991.
- **Brownlee M** Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complication nature ;414 :813-20 ;200
- **Brunet. S.** Analyse des mécanismes d'action antiparasitaire de plantes riches en substances polyphénoliques sur les nématodes du tube digestifs des ruminants. Thèse de doctorat de l'université de Toulouse. France. 2008.
- **Bruneton J.** Acides phénols. In: *Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales.* Edition : Tec & Doc. Lavoisier, Paris. Page : 198-260. 2008.
- **BrunetonJ (1999).** *Phytochimie. Plantes médicinales. Pharmacognosie.* 3 emeédition, Paris,France. 125-165.



Références bibliographiques

- **Camus G.** Action des phytostérols sur le taux de cholestérol et les maladies Cardiovasculaires. planet-vie.ens.fr/thematiques/sante/action-des-phytosterols-sur-letaux-de-cholesterol-et-les-maladies. [Consulté le 18 avril 2021].
- **Cani, P.D., Neyrinck, A.M., Fava, F., Knauf, C., Burcelin, R.G., Tuohy, K.M., Gibson, G.R., and Delzenne, N.M. (2007b).** Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia* 50, 2374–2383.
- **Catterall F, Souquet JM, Cheynier V, et al.** Differential modulation of the genotoxicity of food carcinogens by naturally occurring monomeric and dimeric polyphenolics. *Environ Mol Mutagen* 2000;35:86–98.
- **Ceed image (2019)** : Diabètes et complications, diabètes et complications à long terme. Centre européen d'Etude du diabète.
- **Cerda B, Ceron JJ, Tomas-Barberan FA, EspinJC.** Repeated oral administration of high doses of the pomegranate ellagitannin punicalagin to rats for 37 days is not toxic. *J Agric Food Chem* 2003; 51: 3493–3501.
- **Cermak, R., Landgraf, S., and Wolfram, S. (2004).** Quercetin glucosides inhibit glucose uptake into brush-border-membrane vesicles of porcine jejunum. *Br. J. Nutr.* 91, 849.
- **Chan, C.B., De Leo, D., Joseph, J.W., McQuaid, T.S., Ha, X.F., Xu, F., Tsushima, R.G., Pennefather, P.S., Salapatek, A.M., and Wheeler, M.B. (2001).** Increased uncoupling protein-2 levels in beta-cells are associated with impaired glucose-stimulated insulin secretion: mechanism of action. *Diabetes* 50, 1302–1310.
- **Chaudier A.(2021)** Polyphénols : les bienfaits et vertus de ces composés : passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=polyphenols-bienfaits-vertus- composés [Consulté le 5 juillet 2021].
- **Collectif La Nutrition.(2021)** La fraise en pratique. lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/aliments/fruits/fraises/le-fraise-en-pratique. [Consulté le 05 juin 2021].
- **Collin S ; Crouzet J ; Laille J ; Cissé M et al.(2011)** Polyphénols et procédés. In : Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqué à l'agro-alimentaire. Edition : Tec & Doc. Lavoisier, Paris. Page : 46-55.
- **Corella D, P. Carrasco, J. V. Sorli et al.,(2013)** “Mediterranean diet reduces the adverse effect of the TCF7L2-rs7903146 polymorphism on cardiovascular risk factors and stroke

Références bibliographiques

incidence: a randomized controlled trial in a high-cardiovascular-risk population,” *Diabetes Care*, vol. 36, pp. 3803–3811.

- **Coskun, O., Kanter, M., Korkmaz, A., and Oter, S. (2005).** Quercetin, a flavonoid antioxidant, prevents and protects streptozotocin-induced oxidative stress and beta-cell damage in rat pancreas. *Pharmacol. Res.* 51, 117–123.
- **Coulibaly D. (2008) :** Etude épidémiologique-clinique de la néphropathie diabétique dans le service de diabétologie du CHU Gabriel Tour. MALI : Université de BAMAKO, 95p.
- **Côté, C.D., Rasmussen, B.A., Duca, F.A., Zadeh-Tahmasebi, M., Baur, J.A., Daljeet, M., Breen, D.M., Filippi, B.M., and Lam, T.K.T. (2015).** Resveratrol activates duodenal Sirt1 to reverse insulin resistance in rats through a neuronal network. *Nat. Med.* 21, 498–505.
- **Cushnie T-T et Lamb A-J.(2005)** Antimicrobial activity of flavonoids. *International journal of antimicrobial agents*, 26(5). Page : 343-356.



- **David RW, Leon G, Clara W (2011).** Atlas du diabète de la FID (International Diabetes Federation): Estimations mondiales de la prévalence du diabète pour 2011 et 2030. *Recherche et pratique clinique sur le diabète.* 94(3) : 311-321.
- **Day, A.J., Cañada, F.J., Díaz, J.C., Kroon, P.A., Mclauchlan, R., Faulds, C.B., Plumb, G.W., Morgan, M.R., and Williamson, G. (2000).** Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS Lett.* 468, 166–170.
- **Defraigne, J.O.D., (2005).** Un Mécanisme Physiopathologique Central À L ' Origine Des Complications Du Diabète ?
- **Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J.P.E., Tognolini, M., Borges, G., and Crozier, A. (2013).** Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases. *Antioxid. Redox Signal.* 18, 1818–1892.
- **Deluzarche C.(2021)** Lignine.futura-sciences.com/planete/definitions/botanique-lignine- - 4161/ [Consulté le 3 juillet 2021].
- **Dewik P.M.(1995)** « The biosynthesis of shikimate metabolites ». *Natural Product Reports*, 12. Page : 101-133. 1995.

Références bibliographiques

- **Ding, M., Bhupathiraju, S.N., Chen, M., van Dam, R.M., and Hu, F.B. (2014).** Caffeinated and Decaffeinated Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes: A Systematic Review and a DoseResponse Meta-analysis. *Diabetes Care* 37, 569–586.
- **Dressing H, Riemann D, et al.** Insomnia: Are valerian/balm combinations of equal value to benzodiazepine ? (translated from German) *Therapiewoche*. Edition : Foods, Herbs&Supplements - Lemon Balm (*Melissa officinalis L.*), *Nature Medicine Quality Standard* ; 42. Page : 726-736.
- **Druzyńska B, Stepnińska A, Wołosiak R (2007).** The influence of time and type of solvent on efficiency of the extraction of polyphenols from green tea and antioxidant properties obtained extracts. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*. 6: 27- 36.
- **Dunnick JK, Hailey JR.(1992)** Toxicity and carcinogenicity studies of quercetin, a natural component of foods. *Fundam Appl Toxicol* 1992;19:423–431.
- **Duthie G-G, Duthie S-J et Kyle J-A.(2000)** Plant polyphenols in cancer and heart disease : implications as nutritional antioxidants. *Nutrition research reviews*, 13(1). Page : 79-106. 2000.



- **Either alone(1998)** or in combination, and modulation of their effects in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis* ;19:207–212.
- **EKoé J, Goldenberg R et KLatzP(2018).** Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines For the Prevention and Management of Diabetes in Canada :Screening for Diabetes in Adults. *Canadian Journal of Diabetes*; 42 (1). Page :516-519. 2018.
- **Evans , C.J ? Hartenstein, V.,Banerjee,U (2003)** Thicker than blood : conserved mechanisms in drosophila and vertebrate hematopoiesis . *Dev . Cell* 5(5) : 673-690
- **Evnas J.L., , Goldfine I.D., Maddux B.A ., Grodsky G.M (2003)** ARE Oxidative stress – Activated signaling pathways mediators of insulin resistance and beta-cells dysfunction , *diabetes* ;52 :1-8 .
- **Evnas J.L., Maddux B.A ., Goldfine I.D (2005)** The molecular basis for oxidative stress – induced insulin resistance . *Antioxid Redox Signal* ; 7 :1040-52 .



Références bibliographiques

- **Favier, A., (2003).** Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique, in: Actualité Chimique,. p. 108–115.
- **FID : Fédération Internationale du Diabète., (2019).** Atlas du diabète de la FID (9e éd. Bruxelles). URL: <http://www.diabetesatlas.org/>. (Consulté le 20 Juin 2021). ISBN: 978-2-930229-87-4
- **FID : Fédération Internationale du Diabète Region Afrique., (2005).** Guide de prise en charge du diabète de type 2 pour l’Afrique sub-saharienne.
- **Fullerton, M.D., and Steinberg, G.R. (2010).** SIRT1 Takes a Backseat to AMPK in the Regulation of Insulin Sensitivity by Resveratrol. *Diabetes* 59, 551–553.
- **Funke, I., and Melzig, M.F. (2005).** Effect of different phenolic compounds on alphaamylase activity:screening by microplate-reader based kinetic assay. *Pharm.* 60, 796– 797.



- **G. Berná, M. J. Oliveras-López, E. Jurado-Ruíz et al.(2014)** “Nutrigenetics and nutrigenomics insights into diabetes etiopathogenesis,” *Nutrients*, vol. 6, pp. 5338–5369.
- **Gier B., Krippeit-Drews P., Sheiko T ., guilar-Bryan L., Bryan J ., Dufer M . et al . (2009)**Suppression of KATP Channel activity protects murine pancreatic beta cells against oxidative stress .*J Clin Invest* ; 119 :3246-56 .
- **Gopalakrishna R ., Jaken S.(2000)** . Protein Kinase C Signaling and Oxidative Stress . *Free Radical Biol Med* ;28 :1349-61 .
- **Green D .A., Si ma A.A., Stevens M.J. , Feldem an E.L.(1992)** Lattimer S.A Complications : neuropathy, pathogenitic considerations .*Diabetes Care* ; 15 :1902-25 .
- **Grossin N., Wautier J.L.(2009)** Red Blood cell adhesion in diabetes mellitus is mediated by advanced glycation end product receptor and is modulated by nitric oxide . *Biorheology* ; 46 :63-72 .
- **Guignard J.L.(2000)**Les composés aromatiques. In : *Biochimie végétal.* Edition : Dunod, Paris. Page :161-217.



- **Haase H., Maret W (2005)** Protein tyrosine phosphatase as targeted of the combined insulinomimetic effects of zinc and oxidant .*Biometals* ; 18 :388-8 .

Références bibliographiques

- **Hagiwara A, Hirose M, Takahashi S, Ogawa K, Shirai T, Ito N(1991)**. Forestomach and kidney carcinogenicity of caffeic acid in F344 rats and C57BL/6N × C3H/HeN F1 mice. *Cancer Res* 1991;51:5655–5660.
 - **Haleng, J., PINCEMAIL, J., DEFRAIGNE, J.O., CHARLIER, C., CHAPELLE, J.P., (2007)**. Le stress oxydant. *Rev Med Liege* 62, 628–638. doi:10.1016/j.immbio.2006.02.001
 - **Hamon M.(2019)** Détection de saponines dans des extraits protéiques végétaux. Mémoire de licence. Université de Rennes 1. France.
 - **Henquin J.C** Triggering and amplifying pathways of regulation of insulin secretion by glucose . *Diabetes* ; 49 :1751-60 ;2000.
 - **He Z, Xia W,Chen J(2008)**. Isolation and structure elucidation of phénolics compounds in Chinese olive (*Cnarium album* L) fruit. *European Food Research and Technology*. 226: 1191-1196.
 - **Hidalgo, J., Flores, C., Hidalgo, M.A., Perez, M., Yañez, A., Quiñones, L., Caceres, D.D., and Burgos, R.A. (2014)**. Delphinol® standardized maqui berry extract reduces postprandial blood glucosenincrease in individuals with impaired glucose regulation by novel mechanism of sodium glucose cotransporter inhibition. *Panminerva Med* 56, 1– 7.
 - **Hirose M, Hoshiya T, Mizoguchi Y, Nakamura A, Akagi K, Shirai T**. Green tea catechins enhance tumor development in the colon without effects in the lung or thyroid after pretreatment with 1,2-dimethylhydrazine or 2,2-dihydroxy-di-n- propylnitrosamine in male F344 rats. *Cancer Lett* 2001;168:23–29.
 - **Hirose M, Takesada Y, Tanaka H, Tamano S, Kato T, Shirai T**. Carcinogenicity of antioxidants BHA, caffeic acid, sesamol, 4-methoxyphenol and catechol at low doses, either alone or in combination, and modulation of their effects in a rat medium-term multi-organ carcinogenesis model. *Carcinogenesis* 1998;19:207–212.
 - **Hooper L, Kroon P-A, Rimm E-B, Cohn J-S, Harvey I, Le Cornu, K. A., ... & Cassidy, A.** Flavonoids, flavonoid-richfoods, and cardiovascular risk: a meta-analysis Of randomized controlled trials. *The American journal of clinical nutrition*, 88(1). Page : 38-50. 2008.
- 
- **Ihara, Y., Toyokuni, S., Uchida, K., Odaka, H., Tanaka, T., Ikeda, H., Hiai, H., Seino, Y., Yamada, Y., 1999**. Hyperglycemia causes oxidative stress in pancreatic beta-cells of GK rats, a model of type 2 diabetes. *Diabetes* 48, 927–32.

Références bibliographiques

- **IM.** Biphasic modulation of cell proliferation by quercetin at concentrations physiologically relevant in humans. *Cancer Lett* 2003;200:41–7.
- **Inoguchi T., Li P., Umeda F., Yu H.Y, Kakimoto M., Imamura M. et al** High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein Kinase C – Dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells *Diabetes* ; 49 :1939-45 ;2000.
- **InterAct Consortium, (2016)**“Investigation of gene-diet interactions in the incretin system and risk of type 2 diabetes: the EPICInterAct study,” *Diabetologia*, vol. 59, pp. 2613–2621, 2016.
- **Izzo A-A. PAF and the digestive tract. (1996)** A review. *Journal of pharmacy and pharmacology*, 48(11). Page : 1103-1111. 1996.



- **Jayaprakasam, B., Vareed, S.K., Olson, L.K., and Nair, M.G. (2005).** Insulin Secretion by Bioactive Anthocyanins and Anthocyanidins Present in Fruits. *J. Agric. Food Chem.* 53, 28–31. Cai, E.P., and Lin, **J.-K. (2009).** Epigallocatechin Gallate (EGCG) and Rutin Suppress the Glucotoxicity through Activating IRS2 and AMPK Signaling in Rat Pancreatic β Cells. *J. Agric. Food Chem.* 57, 9817–9827.
- **Jiangrong L et Yueming J(2007).** Litchi Flavonoids: Isolation, Identification and Biological Activity. *Molecules.* 12(4). Page : 745-758.
- **Jin, J.-S., Touyama, M., Hisada, T., and Benno, Y. (2012).** Effects of green tea consumption on human fecal microbiota with special reference to Bifidobacterium species: Effects of green tea on fecal microbiota. *Microbiol. Immunol.* 56, 729–739.
- **J. K. Lee, K. Kim, Y. Ahn, M. Yang, and J. E. Lee(2015),** “Habitual coffee intake, genetic polymorphisms, and type 2 diabetes,” *European Journal of Endocrinology*, vol. 172, pp. 595–601.
- **Jodoin J, Demeule M et Béliveau R.(2002)** Inhibition of the multidrugresistance P-glycoprotein activity by green tea polyphenols. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-MolecularCellResearch*, 1542(1-3). Page : 149-159. 2002.
- **Johnston, K., Sharp, P., Clifford, M., and Morgan, L. (2005).** Dietary polyphenols decrease glucose uptake by human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Lett.* 579, 1653–1657.

Références bibliographiques

- **Jones E, Hughes RE. (1982)** Quercetin, flavonoids and the life-span of mice. *Exp Gerontol* 1982;17:213–207.



- **Kabouss A, Charrouf Z, Oumzil H. Faid M, Lamnaouer, D, Miyata Y et Miyahara K. (2001)** Caractérisation des flavonoïdes des feuilles d'Arganier (*Argania spinosa* (L.) Skeels, Sapotaceae) et étude de leur activité antimicrobienne. *Revue Marocaine des Sciences Agronomiques et Vétérinaires*, 21(3). Page : 157-162.
- **Kaneto H., Katakami N., Kawamori D., Miyatsuka T., Sakamoto K., Matsuoka T.A. et al(2007)** Involvement of oxidative stress in the pathogenesis of diabetes. *Antioxid Redox Signal* ;9 :355_66 .
- **Kaneto H., Matsuoka T.A Nakatani Y., Kawamori D., Miyatsuka T., Matsuhisa M. et al (2005)** Oxidative Stress, ER Stress, and the JNK Pathway in type 2 diabetes. *J.Mol Med* ;83 :429-39 .
- **Kawahito S., Kitahata H., Oshita S.(2009)** Problems associated with glucose toxicity: role of hyperglycemia-induced oxidative stress. *World J Gastroenterol*, 15 :4137-42 .
- **K. Hanhineva, R. Törrönen, I. Bondia-Pons et al.(2010)**, “Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism,” *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 11, pp. 1365–1402.
- **Khenafou. Kh. (2017)** « Contribution à l'étude phytochimique de quelques métabolites secondaires (tanins, flavonoïdes et alcaloïdes) de la racine de *Carlina acaulis* L. de la région de Tlemcen ». Mémoire de Master. Université Aboubekr_Belkaid de Tlemcen. Page : 9. 2017.
- **Kim, E.-K., Kwon, K.-B., Song, M.-Y., Han, M.-J., Lee, J.-H., Lee, Y.-R., Lee, J.-H., Ryu, D.-G., Park, B.-H., and Park, J.-W. (2007)**. Flavonoids protect against cytokine-induced pancreatic beta-cell damage through suppression of nuclear factor kappaB activation. *Pancreas* 35, e1-9.
- **Kim, Y., Keogh, J., and Clifton, P. (2016)**. Polyphenols and Glycemic Control. *Nutrients* 8, 17.

Références bibliographiques

- **Kittl, M., Beyreis, M., Tumurkhuu, M., Fürst, J., Helm, K., Pitschmann, A., Gaisberger, M., Glasl, S., Ritter, M., and Jakab, M. (2016).** Quercetin Stimulates Insulin Secretion and Reduces the Viability of Rat INS-1 Beta-Cells. *Cell. Physiol. Biochem.* 39, 278–293.
- **Klein M. (2009).** Relations entre le diabète sucré de type 2 et l'amyloïdose chez la Thèse d'état en vitrine .Université de Toulouse, France.17-88 • **Monnier L ,2010.**Diabétologie .Edition Masson, Italie ,408 .
- **KONE. D.(2009)** « Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes – extraction, identification d'alcaloïdes -caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydant ». Thèse de Doctorat. Université de Bamako.Mali. 2009
- **Kowluru R-A et Kanwar M.(2007)** Effects of curcumin on retinaloxidative stress and inflammation in diabetes. *Nutrition &metabolism*, 4(1). Page :1-8.



- **Lamblin F, Hano C, Fliniaux O, Mesnard F, Fliniaux M-A et Lainé É.(2008)** Intérêt des lignanes dans la prévention et le traitement de cancers. *Médecine/sciences*, 24 (5). Page : 511-520.
- **Landolfi R, Mower, R-L et Steiner M. (1984)** Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids: structure-activity relations. *Biochemical pharmacology*, 33(9). Page :1525-1530.
- **Lee, Y.-E., Kim, J.-W., Lee, E.-M., Ahn, Y.-B., Song, K.-H., Yoon, K.-H., Kim, H.-W., Park, C.-W., Li, G., Liu, Z., et al. (2012).** Chronic Resveratrol Treatment Protects Pancreatic Islets against Oxidative Stress in db/db Mice. *PLoS ONE* 7.
- **L'équipe Passeport Santé (2021):** passeportsante.net/fr/Solution/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=quercetine_ps. [Consulté le 05 juin 2021].
- **Li, D., Zhang, Y., Liu, Y., Sun, R., and Xia, M. (2015a).** Purified Anthocyanin Supplementation Reduces Dyslipidemia, Enhances Antioxidant Capacity, and Prevents Insulin Resistance in Diabetic Patients. *J. Nutr.* 145, 742–748.
- **Limasset B, Le Doucen C, Dore J-C, Ojasoo, T, Damon M et De Paulet A-C. (1993)**Effects of flavonoids on the release of reactive oxygen species by stimulated human neutrophils:Multivariateanalysis of structure-activity relationships (SAR). *Biochemical pharmacology*, 46(7). Page : 1257-1271.

Références bibliographiques

- **Li, Z., Henning, S.M., Lee, R.-P., Lu, Q.-Y., Summanen, P.H., Thames, G., Corbett, K., Downes, J., Tseng, C.-H., Finegold, S.M., et al. (2015b).** Pomegranate extract induces ellagitannin metabolite formation and changes stool microbiota in healthy volunteers. *Food Funct* 6, 2487–2495.
- **Lotito S-B et Frei B.(2006)** Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma Antioxidant capacity in humans: cause, consequence, or epiphenomenon?. *Free Radical Biology and Medicine*, 41(12). Page :1727-1746.
- **Lowell B.B., Shulman G.I.(2005)** Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science* ; 307 :384-7 .

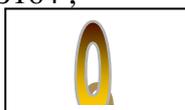
- **Macheix et al.(2005)** Les composés phénoliques des végétaux_ un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. *Collection biologique. Presses polytechniques et universitaires romandes* : Page 77.
- **Maechler P., Wollheim C.B.(2001)** Mitochondrial function in normal and diabetic beta-cells. *Nature* ; 414 :807-12 .
- **Mahadev K., Zilbering A., Zhu L., Goldstein B.J.(2001)** Insulin –Stimulated hydrogen peroxide reversibly inhibits protein-tyrosine phosphatase 1b in vivo and enhances the early insulin action cascade. *J Biol Chem* ;276 :21938-42 .
- **Makimura M, Hirasawa M, Kobayashi K, Indo J, Sakanaka S, Taguchi T, Otake S. (1933)**Inhibitory Effect of Tea Catechins on Collagenase Activity. *Journal of Periodontology*. Volume 64. Issue 7. Page : 630-636.
- **Malamas M.S., Sredy J., McCaleb M., Gunawan I., Mihan B., Sullivan D.** Antihyperglycemic activity of new 1,2,4-oxadiazolidine-3,5-diones. *Eur J Med Chem* ;36 : 31-42 ;2001.
- **MALIK. G.** Vers la Synthèse Totale d'Ellagitannins C-arylglucosidiques : Une Approche Biomimétique Visant la Vescaline. Thèse de Doctorat. Université Bordeaux 1. France. 2009.
- **Martel, J., Ojcius, D.M., Chang, C.-J., Lin, C.-S., Lu, C.-C., Ko, Y.-F., Tseng, S.-F., Lai, H.-C., and Young, J.D. (2016).** Anti-obesogenic and antidiabetic effects of plants and mushrooms. *Nat. Rev. Endocrinol.* Solayman, M., Ali, Y., Alam, F., Islam, A., Alam, N., Ibrahim Khalil, M., Hua Gan, S., and others (2016).
- **Martin S, Andriantsitohaina R (2002).** Cellular mechanism of vasculo-protection induced by polyphenols on the endothelium. *Annales de Cardiologie et d'Angiologie*. 51: 304-315.

Références bibliographiques

- **McDougall, G.J., and Stewart, D. (2005).** The inhibitory effects of berry polyphenols on digestive enzymes. *BioFactors Oxf. Engl.* 23, 189–195.
- **Meillet L, Combes J, Penfornis A. (2013)** Prise en charge du diabète de type 2 : L'éducation thérapeutique. *Presse Medicale.* Volume 42. Issue : 5. Page : 880-885.
- **Mellouk K.(2013)** « Étude des activités antioxydante et antimicrobienne des flavonoïdes et des fractions flavoniques de la partie aérienne de *Pituranthoschloranthus*(Guezzeh) de la région de Biskra ». Master académique. Université Abou BekrBelkaid-Tlemcen. Page : 8,11.
- **Metidji H., Zekoum I., (2017).** Etude rétrospective descriptive des cas du diabète de type 2 hospitalisés au niveau de l'EPH de Bouira au cours de l'année 2016. Mémoire de master en biologie. Faculté des sciences de la nature et de la vie, sciences de la terre. Département de biologie. Université Akli Mohand Oulhadj – Bouira.
- **Mompon B, Lemaire B, Mengal P, Surbel D (1996).** Extraction des polyphénols du laboratoire à la production industrielle. IN « Polyphénols 96 ». Ed INRA. 31-35.
- **Morgan B.(2017)** Potentiel Antidiabétique de Métabolites de Polyphénols : les Urolithines. Thèse de doctorat Université de Montpellier. France. Page : 78. 2017.
- **Mpofu, A., Sapirstein, H. D., & Beta, T.(2006)** Genotype and environmental variation in phenolic content, phenolic acid composition, and antioxidant activity of hard spring wheat. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 54(4). Pages : 1265-1270. 2006.



- **Nagao, T., Meguro, S., Hase, T., Otsuka, K., Komikado, M., Tokimitsu, I., Yamamoto, T., and Yamamoto, K. (2009).** A Catechin-rich Beverage Improves Obesity and Blood Glucose Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Obesity* 17, 310–317.
- **Nettleton, J.A., Harnack, L.J., Scrafford, C.G., Mink, P.J., Barraj, L.M., and Jacobs, D.R. (2006).** Dietary flavonoids and flavonoid-rich foods are not associated with risk of type 2 diabetes in postmenopausal women. *J. Nutr.* 136, 3039–3045.
- **Nishikawa T., Kukidome D., Sonoda K., Fujisawa K., Matsihusa T., Motoshima H. et al(2007)** Impact OF mitochondrial ROS production in the pathogenesis of insulin resistance *Diabetes Res Clin Pract* ; 77Suppl 1 :S161-S164 ;



- **OMS (2004).** Agissons contre le diabète. World Health Organisation. Genève, 3.
- **OMS (2017).** Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its

Références bibliographiques

complications: report of a WHO consultation. Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus, Geneva, World Health Organization.

- **Ouchfoun M., (2010).** Validation des effets antidiabétiques de *Rhododendron groenlandicum*, une plante médicinale des Cri de la Baie James, dans le modèle in vitro et in vivo. Élaboration des mécanismes d'action et identification des composés actifs. Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures en vue de l'obtention du grade de maîtrise en pharmacologie. Département de Pharmacologie Faculté de Médecine. Université de Montréal .



- **Padioleau A.(2021)** Phytothérapie : la saponaire, super-calmant. topsante.com/medecinesdouces/phytotherapie/phytotherapie-la-saponaire-super-calmant-252646. [Consulté le juillet 2021].
- **P. Palatini, E. Benetti, L. Mos et al.,(2015)** “Association of coffee consumption and CYP1A2 polymorphism with risk of impaired fasting glucose in hypertensive patients,” *European Journal of Epidemiology*, vol. 30, pp. 209–217.
- **Palsamy, P., and Subramanian, S. (2008).** Resveratrol, a natural phytoalexin, normalizes hyperglycemia in streptozotocin-nicotinamide induced experimental diabetic rats. *Biomed. Pharmacother. Biomedecine Pharmacother.* 62, 598–605.
- **Paquette, M., Medina Larqué, A.S., Weisnagel, S.J., Desjardins, Y., Marois, J., Pilon, G., Dudonné, S., Marette, A., and Jacques, H. (2017).** Strawberry and cranberry polyphenols improve insulin sensitivity in insulin-resistant, non-diabetic adults: a parallel, double-blind, controlled and randomised clinical trial. *Br. J. Nutr.* 117, 519– 531.
- **Paris M., Hurabeillen M.** *Abrégé de Matière médicale, pharmacognosie.* Edition Masson. Page : 210-215. 1981.
- **Poiret D et Webbies SPRL. (2021)** Polyphénols. mr-plantes.com/2010/11/polyphenol/. [Consulté le 04 juillet 2021].
- **Polyphenols: potential future arsenals in the treatment of diabetes. Curr. Pharm. Des.** 22, 549–565.
- **Portilla D ., Mordhorst M., Bert rand W ., Morrison A.R(1988)** Protein Kinase C Modulates Phospholipase C and increases arachidonic acid release in bradykinin stimulated MDCK cells . *Biochem Biophys Res Commun* ; 153 :454-62 .

Références bibliographiques

- **P. V. A. Babu, D. Liu, and E. R. Gilbert,(2013)** “Recent advances in understanding the anti-diabetic actions of dietary flavonoids,” *The Journal of Nutritional Biochemistry*, vol. 24, pp. 1777– 1789.



- **Quideau A, Deffieux S-P, Douat-Casassus D, Pouységu C-L.(2011)** Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis. *Angewandte Chemie International Edition*. 50 (3). Page: 586. 621.
- **Ray S, Bagchi D, Lim PM, et al.(2001)** Acute and long-term safety evaluation of a novel IH636 grape seed proanthocyanidin extract. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* ;109 : 165 – 197
- **Rejeb I, (2008)** Etude de l'effet de F irradiation sur les polyphénols du curcumin. Diplôme D'ingénieur. Université du 7 novembre à Carthage. Tunisie. Page : 3. 2008.
- **Richter G (1993)**. Composés phénoliques in *Métabolisme des végétaux: physiologie et biochimie*. Ed : Presse polytechnique et universitaire romande. Pp: 317-339.
- **Roberston-R.P.(2004)** Chronic Oxidative Stress as a central mechanism for glucose toxicity in pancreatic islet beta cell's in diabetes . *J Biol Chem* ;279 ;42351-4 .
- **Roberston-R.P. , Harmon J. , Tran P. O., Tanaka Y., takahashi H . glucose Toxicity in beta – cell's(2003)** ; type 2 diabetes , good radicals gone bad , and the glutathion connexion . *diabetes* ; 52 :581-7 .
- **Rolo A.P. , Palmeira C .A (2006)**.diabetes and mitochondrial function : role of hyperglycemia and oxydativ stress .*toxicol A ppl Pharmacol* ;212 :167-78 ;2006.
- **Roopchand, D.E., Carmody, R.N., Kuhn, P., Moskal, K., Rojas-Silva, P., Turnbaugh, P.J., and Raskin, I. (2015)**. Dietary Polyphenols Promote Growth of the Gut Bacterium *Akkermansia muciniphila* and Attenuate High-Fat Diet–Induced Metabolic Syndrome. *Diabetes* 64, 2847–2858.
- **Rouse, M., Younès, A., and Egan, J.M. (2014)**. Resveratrol and curcumin enhance pancreatic β -cell function by inhibiting phosphodiesterase activity. *J. Endocrinol.* 223, 107– 117.



- **Sakihama Y, Cohen MF, Grace SC, Yamasaki H.(2002)** Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants. *Toxicology* ;177:67–80.

Références bibliographiques

- **Sangala M.M., (2020).** Observance thérapeutique chez les patients diabétiques au centre de santé de référence de la commune III du district sanitaire de Bamako. Thèse de Médecine. Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie. Université des sciences des techniques et des technologies de Bamako –Mali.
- **SARNI - :MAN Chado Pascale, Cheynier Véronique. Lavoisier (2000/2007).**
- **Scheen A.J., Paquot N., (2020).** Une révolution dans le traitement du diabète de type 2 : des antidiabétiques dotés d'une protection cardio-rénale indépendamment du contrôle glycémique ! Revue Médicale de Liège ; 75 (5-6): 392-398.
- **Schilter B, Andersson C, Anton R, et al. (2003)**Guidance for the safety assessment of botanicals and botanical preparations for use in food and food supplements. Food Chem Toxicol 2003;41:1625–49.
- **Scutt A, Meghji S, Canniff J-P et Harvey W(1987).** Stabilisation of collagen by betelnut polyphenols as a mechanism in oral submucous fibrosis. Experientia, 43(4). Page :391-393.
- **Serfaty-Lacrosnière C, Nigon F, Chauvois D, Neveu C. Chapman J, Bruckert, E.(2001)** Les phytostérols: Une nouvelle approche dans la prise en charge diététique de l'hypercholestérolémie. Cahiers de Nutrition et de Dietetique. Volume 36. Issue : 5. Pages : 341-347.
- **Sillaro E.(2021)** Les 10 aliments les plus riches en antioxydants. bioalaune.com/fr/actualite-bio/34404/10-aliments-plus-riches-en-antioxydants [Consulté le 09 juillet 2021]
- **Snyder RD, Gillies PJ. (2002)**Evaluation of the clastogenic, DNA intercalative, and topoisomerase II-interactive properties of bioflavonoids in Chinese hamster V79 cells. Environ Mol Mutagen 2002;40:266–276.493–35
- **Song, Y., Manson, J.E., Buring, J.E., Sesso, H.D., and Liu, S. (2005).** Associations of dietary flavonoids with risk of type 2 diabetes, and markers of insulin resistance and systemic inflammation in women: a prospective study and cross-sectional analysis. J. Am. Coll. Nutr. 24, 376–384.
- **Sousa A(2021)** : Soja : les vertus cachées. Doctissimo.fr/html/nutrition/aliments/articles/9765-soja-vertus.htm. [Consulté le 5 juillet 2021].
- **Sun X .J .,Liu F** Phosphorylation of IRS proteins Ying-Yang regulation of insulin signaling Vitam Horm ;80 :351-87 ;2009.



Références bibliographiques

- **Tadera, K., Minami, Y., Takamatsu, K., and Matsuoka, T. (2006).** Inhibition of alphasglucosidase and alpha-amylase by flavonoids. *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)* 52, 149–153.
- **Tan A.L., Forbes J.M.,(2007)** Cooper M.EAGE, RAGE and ROS in diabetes nephropathy. *Semin Nephrol* ;27 :130-43.
- **Tao J., Malbon C.C., Wang H.Y(2001)** .n Insulin stimulates tyrosine phosphorylation and inactivation of protein-tyrosine phosphatase 1B in vivo *J. Biol Chem* 276 :29520- 5.
- **Tenenbaum M., Bonnefond A., Froguel P., Abderrahmani A., (2018).** Physiopathologie du diabète. *Revue Francophone des Laboratoires*; 502 : 26-32.
- **Thornalliy P.J.(2002)**Glucation in diabetic neuropathy : characteristics, consequences, causes, and therapeutic options. *IntRev Neurobiol* ; 50 :37-57.
- **van der Woude H, Gliszczynska-Swiglo A, Struijs K, Smeets A, Alink GM, Rietjens IM.** Biphasic modulation of cell proliferation by quercetin at concentrations physiologically relevant in humans. *Cancer Lett* 2003;200:41–7.
- **van Dieren, S., Uiterwaal, C.S.P.M., van der Schouw, Y.T., van der A, D.L., Boer, J.M.A., Spijkerman, A., Grobbee, D.E., and Beulens, J.W.J. (2009).** Coffee and tea consumption and risk of type 2 diabetes. *Diabetologia* 52, 2561–2569.
- **Vanhoeboost E., (2020).** Apport de la berbérine dans le traitement du diabète de type 2. Master en sciences pharmaceutiques, à finalité spécialisée. Faculté de pharmacie et sciences biomédicales. Université Catholique de Louvain
- **Vendrame, S., Guglielmetti, S., Riso, P., Arioli, S., Klimis-Zacas, D., and Porrini, M. (2011).** Six-Week Consumption of a Wild Blueberry Powder Drink Increases Bifidobacteria in the Human Gut. *J. Agric. Food Chem.* 59, 12815–12820.
- **Vensson J. Les bienfaits du resvératrol seraient beaucoup plus faibles qu’espérés.(2021)** julienvensson.fr/resveratrol-tromperie-sur-la-marchandise. [Consulté le 5 juillet 2021].
- **Vessal, M., Hemmati, M., and Vasei, M. (2003).** Antidiabetic effects of quercetin in streptozocin-induced diabetic rats. *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.* CBP 135C, 357–364.
- **Vetterli, L., Brun, T., Giovannoni, L., Bosco, D., and Maechler, P. (2011).** Resveratrol Potentiates Glucose-stimulated Insulin Secretion in INS-1E -Cells and Human Islets through a SIRT1- dependent Mechanism. *J. Biol. Chem.* 286, 6049–6060.

Références bibliographiques

- **Vincent, H., Taylor, A., (2006).** REVIEW Biomarkers and potential mechanisms of obesity-induced oxidant stress in humans. *Int. J. Obes.* 30, 400–418. doi:10.1038/sj.ijo.0803177.



- **Walle, T., Browning, A.M., Steed, L.L., Reed, S.G., and Walle, U.K. (2005).** Flavonoid glucosides are hydrolyzed and thus activated in the oral cavity in humans. *J. Nutr.* 135, 48–52.
- **Ward J.** Effet anti-inflammatoire. *Australian journal of physics*, 23. Page : 1297-301. 1994.
- **Weiderkehr A ., Wollheim C.B(2006)** .Mi nireview : implication o mitochondria in insulin secretion and action . *Endocrinology* ; 147 :2643-9 .
- **Wens J- Sunaert P- Feyen C- rombruggen PV. (2007)** .diabète sucré de type 2 recommandation de bonne pratique .société scientifique de médecine générale (ssmg) ,02 :3-72.



- **Yang, W.-S., Wang, W.-Y., Fan, W.-Y., Deng, Q., and Wang, X. (2014).** Tea consumption and risk of type 2 diabetes: a dose–response meta-analysis of cohort studies. *Br. J. Nutr.* 111, 1329–1339.
- **Y. Zhou, S.-Y. Park, J. Su et al.,(2014)** “TCF7L2 is a master regulator of insulin production and processing,” *Human Molecular Genetics*, vol. 23, pp. 6419–6431.
- **Youl, E., Bardy, G., Magous, R., Cros, G., Sejalon, F., Virsolvy, A., Richard, S., Quignard, J., Gross, R., Petit, P., et al. (2010).** Quercetin potentiates insulin secretion and protects INS-1 pancreatic β cells against oxidative damage via the ERK1/2 pathway: Quercetin effects on pancreatic β -cells. *Br. J. Pharmacol.* 161, 799–814.
- **Young J. (2007).** *Endocrinologie diabétologie et maladies métaboliques.* Masson. P : 25C-257(470).



- **Zhang, Z.F., Li, Q., Liang, J., Dai, X.Q., Ding, Y., Wang, J.B., and Li, Y. (2010).** Epigallocatechin-3-Ogallate (EGCG) protects the insulin sensitivity in rat L6 muscle cells exposed to dexamethasone condition. *Phytomedicine* 17, 14–18.

Références bibliographiques

- **Zhu BT, Liehr JG.(1996)** Inhibition of catechol O-methyltransferase-catalyzed O-methylation of 2- and 4-hydroxyestradiol by quercetin: possible role in estradiol- induced tumorigenesis. *J Biol Chem* 1996;271:1357–1363.
- **Zhu BT, Liehr JG.(1994)** Quercetin increases the severity of estradiol-induced tumorigenesis in hamster kidney. *Toxicol Appl Pharmacol* 1994;125:149–158.
- **Zubiria L. Cannelle(2021)**. [Passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=cannelle_nu](https://passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=cannelle_nu). [Consulté le 05 juillet 2021].
- **Zubiria L. Gingembre.(2021)** [Passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=gingembre_nu](https://passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=gingembre_nu). [Consulté le 5 juillet 2021].
- **Zubiria L.(2021)** Les phytostérols : des lipides aux nombreux bienfaits. passeportsant.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=phytosterols_nu. (Consulté le 3 juillet 2021)

